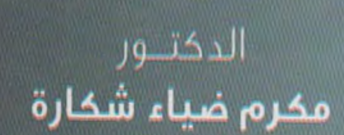
علم الوراثة

Genetics



الدكتـور
مكرم ضياء شكارة







علم الوراثة

Genetics

رقـــــــم التصـــــنيف : 575.1
المؤلف ومن هو في حكمه : مكرم ضياء شكارة
عنـــــوان الكـــــتاب : علم الوراثة
رقـــــــم الإيـــــــداع : 1999/9/1681
الــــواصـــــفـــــات : العلوم الطبيعية/ علم الوراثة
بـــيانـــــات الـــنشـــر : عمان - دار المسيرة للنشر والتوزيع

تم إعداد بيانات الفهرسة والتصنيف الأولية من قبل دائرة المكتبة الوطنية

الطبعـــة الأولـى 1999م – 1419هـ الطبعـــة الثانيـــة 2002م – 1423هـ
الطبعة الثالثة 2006م – 1427هـ الطبعـــة الرابعة 2009م – 1429هـ
الطبعة الخامسة 2012م – 1433هـ



عنوان الدار

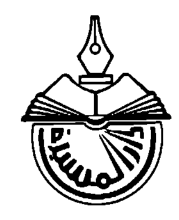
الرئيسي : عمان - العبدلي - مقابل البنك العربي هاتف : 5627049 6 962+ فاكس : 5627059 6 962+
الفرع : عمان - ساحة المسجد الحسيني - سوق البتراء هاتف : 4640950 6 962+ فاكس : 4617640 6 962+
صندوق بريد 7218 عمان - 11118 الأردن

E-mail: Info@massira.jo . Website: www.massira.jo

علم الوراثة

Genetics

الدكتــور
مكرم ضياء شكارة



المحتويات

الفصل الأول: مقدمة إلى علم الوراثة

الفصل الثاني: الوراثة المندلية

الفصل الثالث: الأليلات المتعددة

الفصل الرابع: ارتباط الصفات بوراثة الجنس

الفصل الخامس: طبيعة المادة الوراثية

الفصل السادس: تضاعف الحامض النووي معدوم الاوكسجين

الفصل السابع بعض أوجه الاستخدامات الإحصائية في الوراثة

الفصل الثامن: الارتباط والعبور ورسم الخرائط الوراثية

الفصل التاسع: استنساخ الحامض النووي الرايبوزي

الفصل العاشر: التخليق الحياتي للبروتين

الفصل الحادي عشر: الطفرات الوراثية وعمليات الإصلاح

الفصل الخامس عشر: وراثة العشائر

الفصل السادس عشر: الوراثة والسلوك

الفصل السابع عشر: الوراثة والتطور

الفصل الثامن عشر: تقنيات الإستنساخ البيولوجي

بسم الله الرحمن الرحيم

«رب اوزعني أن اشكر نعمتك التي انعمت عليَّ وعلى والديَّ وأن اعمل صالحاً ترضاه وادخلني برحمتك في عبادك الصالحين»

سورة النمل، آية 19.

مقدمة الطبعة الثانية

تم وضع هذا الكتاب ليكون مصدراً أولياً لطلاب قسم علوم الحياة المهتمين بدراسة مادة الوراثة، لذا اعتمد أسلوب الكتابة على البساطة والإبتعاد عن التعقيد قدر الإمكان إلا ما تتطلبه الضرورة الملحة، لا سيما أن علم الوراثة أصبح من العلوم المعقدة خلال السنوات العشر الأخيرة من القرن العشرين.

لقد حاول الكتاب جهد الإمكان إبقاء الموازنة بين (الوراثة المندلية) التي قامت عليها أسس علم الوراثة، و (الوراثة الجينية) التي تتركز عليها معظم البحوث الوراثية في الوقت الحاضر، لذا تركز قسم من فصول الكتاب على الوراثة المندلية لأهميتها لحياة الانسان، وتركز الجزء الآخر على الوراثة الجينية رغم صعوبة الفصل بينهما في كثير من الأحيان، كما أنني حاولت إضافة بعض ما استجد من المعلومات في هذا المضمار رغم قصر الفترة بين الطبعتين الأولى والثانية، إلا أنها كانت من الفترات الغنية بالإنجازات العلمية في مجال علم الأحياء الجزيئي.

كان لتعاون زملائي في (مركز صدام لبحوث السرطان والوراثة الطبية) وابداءهم مختلف الملاحظات والإرشادات أثر كبير في إغناء هذه الطبعة، لا سيما الأستاذ الدكتور ناهي يوسف ياسين والدكتور إياد محمد علي فاضل.

وفي النهاية، لا بد من الإشادة إلى أن هذا الكتاب لم يكن ليرى النور لولا أن حباني الله بأسرة متعاونة، قامت بتذليل المصاعب خلال فترة إعداد هذا الكتاب، فلزوجتي الدكتورة سلام عبد الكريم سميسم، وأطفالي (أمل وهاشم وبتول) كل الشكر والتقدير.

مكرم شكارة

الفصل الاول

مقدمة في علم الوراثة
Introduction to Genetics

- نشوء تاريخ علم الوراثة.
- ميزات الأحياء المفضلة للتجارب الوراثية
- أساليب الدراسة الوراثية.
- الطراز الوراثي والطراز المظهري
- الوراثة والبيئة.
- التغاير
- تحور السيادة
- التكيف والملائمة
- النسخة المظهرية

الفصل الأول

مقدمة في علم الوراثة

Introduction to Genetics

نشوء علم الوراثة وتاريخه

استغل الإنسان منذ القدم العلم – لا سيما علم الوراثة – في حياته العملية دون تفهم له، فحتى في عصور ما قبل التاريخ قام الفلاحون بتهجين كثير من السلالات النباتية والحيوانية، وقد وجد علماء الآثار حبوباً من القمح المهجن في العراق وآسيا الصغرى يعود تاريخها إلى تسعة آلاف عام قبل الميلاد، واكتشفت «جداول صخرية» في بابل وآشور تحتوي أسماء الخيول التي تم تهجينها ببعضها للحصول على أنواع أفضل. واستطاع الإنسان القديم إنتاج البغال من تهجين الخيول والحمير، وكذلك إنتاج أنواع أفضل من كلاب الصيد عن طريق التهجين أيضاً، ولكنه كان – رغم ذلك – يجهل اسم علم الوراثة، ولهذا ربط – في أكثر الأحيان – بين البيئة والوراثة، فاعتقد الإغريق – مثلاً – أن لون البشرة الأسود ناتج من التعرض الطويل لأشعة الشمس، وأن الخيول العربية الأصيلة في الصحراء أتت من تزاوج الرياح الشرقية مع إناث الخيول، أو أن هذه الخيول لقحت بثعابين ضخمة. وقد أطلق الأوربيون الذين رأوا الزرافة أول مرة في القرن السابع عشر هذا الإسم عليها، ويعني باللاتينية «الجمل الفهد» لاعتقادهم أنها هجين ناتج من تزاوج الجمل بالفهد. واستمر علم الوراثة خليطاً من الحقائق العلمية والأساطير حتى منتصف القرن التاسع عشر، وإلى حين ظهور تجارب العالم النمساوي «كريكور مندل» الذي يعد المؤسس الحقيقي لـ «علم الوراثة الحديث».

ولادة علم الوراثة

ولد «كريكور مندل/ Gregor Mendel» في 22 تموز من عام 1822، في قرية «هيزندروف/ Heizendrof» الواقعة حالياً في تشيكوسلوفاكيا، والتابعة آنذاك إلى امبراطورية النمسا والمجر، وكان والده فلاحاً مالكاً لقطعة أرض صغيرة – يسدد ثمنها للنبيل النمساوي عن طريق العمل في أرضه مجاناً ثلاثة أيام في الأسبوع. وتميز

منـدل بحبـه للمعرفة دون باقي إخوته، فبعد أن أنهى دراسته الابتدائية في الحادية عشرة من عمره، ألح على والديه أن يسمحا له بالذهاب إلى مدرسة ثانوية في مدينة أخرى (1840 - 1834) ونجح بدرجة امتياز ثم درس في معهد عال (1840 - 1843)، وكان يعاني من شظف العيش، وتكون معظم طعامه خلال هذه السنوات التسع من الخبز والزبد – مما أثر على جهازه الهضمي في المستقبل. وفي عام 1843، أصيب والده في حادث أدى إلى تدهور صحته ومنعه من مساعدة «مندل» مالياً، فاضطر إلى الالتحاق بأحد الأديرة في مدينة «برن / Brunn» في السنة نفسها وأصبح قساً عام 1847، وبهذا أصبح له مورد مالي يمكنه من مساعدة عائلته. وقد تم إرسال «مندل» من الدير إلى «جامعة فينا» بين عامي 1851 - 1853 لمواصلة دراسته، فنجح بامتياز في الفيزياء والحيوان وتصنيف النباتات والرياضيات ولكنه فشل في علم الأرض وتصنيف اللبائن وأدهشت سعة معلوماته في هذه المواضيع أساتذته، مما جعلهم يمنحونه توصية ليكون مدرساً للعلوم في ثانوية مدينة «برن». وقد استمر «مندل» في تدريس العلوم لطلاب الثانوية طوال حياتـه، وقد أجرى مندل تجاربـه الوراثية بين 1854 - 1864 في حديق الدير على نبات البازلاء الذي اختاره لكونه نباتاً حولياً يمكن تنميته وتضريبه بسهولة وسرعة مع وضوح صفاتـه، فضلاً عن حمله أزهاراً كاملة تحوي أعضاء التأنيث وأعضاء التذكير. وبدأ مندل أولى تجاربه بتهجين السلالـة الطويلـة بالقصيرة وذات الفلقة الصفراء بذات الفلقـة الخضراء، فاكتشف أن جميع أفراد الجيل الأول كانت نباتات طويلة ذات فلقات صفر، وعندما تركت نباتات الجيل الأول للتلقيح ذاتياً، وجد أن 4/3 من الجيل الثاني طويلاً والربع قصيراً، ولهذا أطلق على الطول اسم «الصفـة السـائدة» وعلى القصر «الصفـة المتنحية». واكتشف كذلك أن اللون الأصفر يسود على اللون الأخضر. وبعد أن تابع مندل تضريبات الجيل الثاني لعدة أجيال، قام بإجراء «تضريبات خلفية/ Back Crosses» بين أفراد الجيل الأول والجيل الأبوي، كما درس تأثير عوامل البيئة كالتربة والحرارة والضوء على تجاربـه، ثم قرر إجراء تجارب لمعرفـة إمكانيـة توارث صفتين بدلاً من صفة واحدة، فضرب نباتات البازلاء ذات البذور المدورة والفلقـات الصفر مع نباتات حاملة لبذور مجعدة وفلقات خضر، فاكتشف أن جميع الجيل الأول تحمل نباتات ذات بذور مستديرة وفلقات صفر.

وعند تضريب أفراد الجيل الأول ذاتياً، وجد أن تسعة نباتات من كل 16 نبات تحمل بذوراً مستديرة وفلقات صفر (وتمثل صفتين سائدتين)، ونباتاً واحداً ذا بذور مجعدة وفلقات خضر (ويمثل صفتين متنحيتين)، وستة نباتات تحمل كل منها صفة سائدة وصفة متنحية، حيث كانت ثلاثة منها ذات بذور مستديرة وفلقات خضر، والثلاثة الباقية ذات بذور مجعدة وفلقات صفر، وهكذا استنتج مندل أن وراثة لون الفلقة لم يتأثر بشكل سطح البذرة، كما أن وراثة المنظر الخارجي لسطح البذرة لم يتأثر باللون، وقد استمر مندل بدراسة صفات أخرى لنبات البازلاء، وبلغ مجموع هذه الصفات سبعاً كما هو موضح في أدناه:

الصفة	الصفة السائدة	الصفة المتنحية
ارتفاع ساق النبات	طويل	قصير
لون فلقتي البذرة	صفراء	خضراء
شكل البذرة	مدورة	مجعدة
شكل القرنة	منتفخة	محززة
لون القرنة غير الناضجة	خضراء	صفراء
لون غلاف البذرة	بيضاء	رمادية
موقع الزهرة على الساق	أبطية	رأسية

واستخلص مندل النتائج الآتية من تجاربه:-

1- يتحكم عاملان في كل صفة وراثية، أحدهما سائد والآخر متنح.

2- يمكن للنبات وراثة عاملين سائدين أو متنحيين أو عامل سائد وآخر متنح.

3- توزيع العوامل السائدة أو المتنحية يخضع للصدفة فقط.

4- تظهر العوامل السائدة فقط في الجيل الأول مما يجعل النبات شبيهاً بأحد الأبوين.

5- تظهر العوامل السائدة والعوامل المتنحية بنسبة 1:3 في الجيل الثاني لصالح العوامل السائدة، وتكون نسبة النباتات النقية إلى النباتات الهجينة السائدة 2:1.

وبعد استخلاص هذه النتائج، وضع مندل نظرياته في الوراثة، التي يمكن تلخيصها فيما يأتي:

1- يتحكم بكل صفة وراثية زوجان من العوامل.

2- ينتقل كل عامل من جيل الآباء إلى جيل الأبناء كوحدة مستقلة غير متغيرة.

3- يحتوي كل كميت (ذكري أو أنثوي) عاملاً مفرداً واحداً (سائداً أو متنحياً)، وعند اتحاد كميتين لتكوين بيضة مخصبة، فإن كل عامل يتحد مع العامل المماثل له الحامل للصفة نفسها، فيصبح عاملان في البيضة المخصبة.

4- كل خلية جسمية تحوي زوجين من العوامل.

وقد نجح مندل في تجاربه الوراثية، بينما فشل الكثير ممن سبقه، ومنهم الإنجليزي «جوزيت/ Gosset» عام 1800، والفرنسي «نودين/ Nodin» عام 1862، والإيطالي «فيشتورا/ Witohoura» عام 1965، وكلهم استعمل نبات البازلاء ولاحظوا ظواهر السيادة والتنحي والانعزال، ولكنهم فشلوا في إدراك قواعدها، ويعزى نجاح مندل لعدة أسباب هي:

1- تسجيل مندل بدقة جميع خطوات تجاربه وحسابه العدد الكامل لأفراد كل جيل، وتصنيفه النباتات حسب الصفات المظهرية لها.

2- استعماله البازلاء وهي نبات سريع النمو، كثير النسل، ذاتي التلقيح لحمله أعضاء ذكرية وأنثوية، كما أنه استطاع السيطرة على التلقيح من خلال نزع متوك الأزهار (أعضاء التذكير) قبل نضجها، وتغطيتها بأكياس ورقية، ثم نثر حبوب اللقاح على كل زهرة حسب رغبته.

3- اختار مندل 22 صنفاً من البازلاء من 34 صنفاً لديه، وزرع الأصناف المختارة لمدة سنتين للتأكد من نقاوتها، قبل بدء التجارب عليها.

4- اختار نباتات ذات صفات متعارضة واضحة تماماً (كالطول البالغ 6 - 7 سنتمتر ضد القصر البالغ 3/4 - /1.0 سنتمتر) وأجرى التلقيح بينها، وأدرك أهمية الحصول على عدد كبير من الأجيال الناتجة لإلغاء عامل الصدفة.

5- درس صفة وراثية واحدة ثم صفتين وتدرج في دراسة الصفات مسجلاً نتائجه في كل تجربة بدقة.

6- كان له عقل تحليلي جيد ونمط تفكير سليم مكّنه من إعطاء فرضية بسيطة للنتائج التي حصل عليها.

7- لعب الحظ دوراً كبيراً في نجاح مندل، فجميع الصفات التي درسها كانت تتحكم بها جينات، يقع كل منها على كروموسوم منفرد (للبازلاء 7 كروموسومات)، ولا أحد يعرف ماذا سيكون استنتاج مندل لو كانت صفتان من هذه الصفات تقعان على كروموسوم واحد.

لقد أجرى مندل أكثر من عشرة آلاف تجربة سجلها في دفاتر أبحاثه – والتي لا زالت محفوظة حتى الآن – والغريب فيها أن ليس هناك تجارب أولية أو تجارب فاشلة، كأنما توقع مندل نجاح كل تجربة، وهذا يدل على أنه قد قام بتجارب أولية قبل عام 1854 أو أنه أتلف الدفاتر التي حوت التجارب الأولية أو الفاشلة، وعلى كل حال وفي عام 1865، تحدث مندل عن تجاربه في اجتماعين لـ «جمعية التاريخ الطبيعي» في مدينة برن، أحدهما في شباط والآخر في آذار، ثم نشر نتائج أبحاثه في مجلة الجمعية عام 1866، التي كانت أعدادها تصل إلى مختلف أنحاء العالم، كما أرسل بنتائج أبحاثه إلى أحد العلماء السويسريين الذي رفض الأبحاث وانتقص من قيمتها، لكونه كان مؤمناً بنظرية داروين في «شمولية التكوين» التي ضمنها كتابه «أصل الأنواع»، إذ افترض أن كل خلية في الجسم تنتج «بريعمات» مشابهة لها تنتقل إلى الأعضاء التناسلية ثم إلى الكميتات، ولكن هذه النظرية انتهت بتجربة العالم «جالتون/ Galton» الذي نقل دم كلب أبيض إلى كلبة سوداء فلم يتغير لون الأبناء الناتجة. وقد اقترح العالم السويسري على مندل استعمال نبات "Hieracium" ولكن تجارب مندل فشلت على هذا النبات لكونه لا يكون بذوراً (عن طريق انقسام اختزالي حقيقي)، ويتكاثر بصورة عذرية، ولم يكن مندل يعرف شيئاً عن الانقسامين الخيطي والاختزالي، ولهذا أدى فشل التجارب الجديدة إلى خيبة أمل كبيرة له، كما أنه انتخب رئيساً للدير عام 1868 ومنعته واجباته الإدارية من التفرغ للبحث العلمي، وكان يردد دائماً «ستواتيني الفرصة فيما بعد»

ولكن فرصته تأخرت كثيراً إذ وافته المنية عام 1884 بسبب «التهاب الكبد» وفي نهاية القرن التاسع عشر، بدأ عالم هولندي يدعى «هوجو ديفريز/ Hugho de Vries» بإجراء تهجينات على «زهرة الربيع» البرية في الوقت نفسه الذي كان فيه عالمان من علماء النبات أحدهما «كارل كورنز/ Carl Cirrens» النمساوي و «أريك فون تشرماك/ Erick Von Tshermak» الألماني يجريان تجاربهما على نبات البازلاء كما فعل مندل. وقبل نشر العلماء الثلاثة نتائج تجاربهم، بحثوا كغيرهم في المجلات العلمية لمعرفة التجارب التي لها علاقة ببحوثهم، وهكذا تم إعادة اكتشاف تجارب مندل. ورغم أن تاريخ العلم حافل بالأمثلة عن توصل أكثر من عالم واحد إلى الاكتشاف نفسه إلا أن ظهور أربعة أبحاث علمية «اثنان منها من تأليف ديفريز» بين آذار وحزيران عام 1900 في المجالات العلمية، كان محض مصادفة، ومحض دهشة لهؤلاء العلماء الثلاثة – إذ لم يكن أحدهم يعرف بوجود الآخر. ومن المهم ملاحظة أن إعادة اكتشاف أبحاث مندل، منحته التقدير الذي يستحقه عالمياً، ولكن عدم اكتشافها لم يكن ليغير من تاريخ «علم الوراثة» وتقدمه، كما أن إعادة اكتشاف النظرية سبب عاصفة من النقاش المرير وذلك لتعارض نظرية مندل مع نظريات متعددة لعلماء مرموقين. وفي عام 1903 لاحظ «وليم سوتون/ William Suton» التشابه بين عومل مندل الوراثية وتصرف الكروموسومات، وفي عام 1909 اقترح «ويليم جوهانسن/ Wihlim Gohannsen» إطلاق اسم «الجينات» على عوامل مندل الوراثية، وفي عام 1910، برهن «توماس هنت مورجان / Thomas Hunt Morgan، (الذي استعمل «ذبابة الفاكهة/ Drosophils» أول مرة في التجارب الوراثية» نظرية مندل مما أدى إلى دمج الأبحاث المستقلة عن كروموسومات الخلية بأبحاث الوراثة وظهر علم جديد هو علم الوراثة الخلوية/ Gytogenctics».

واستمرت الدراسات الوراثية باستخدام الكثير من الكائنات الحية مثل ذبابة الفاكهة ونبات الذرة والبازلاء والفئران والكلاب وحتى الإنسان أحياناً، ثم بدأ «جورج بيدل وإدوارد تاتور/ George Beadle & Edward Tatum» في عام 1941 بإنتاج مطفرات كيميائية من الفطر Neurospora crassa وأعلنا أن كل جين يعمل على تحديد إفراز إنزيم معين، مما كان بداية لعلم «الوراثة الكيميائية الحياتية» وفي عام 1953 بدأ «علم الوراثة الجزيئية» من

خلال اكتشاف «جيمس واطسن/ Games Watosn» و «فرنس كريك / Francis» تركيب الـ DNA، ومنذ ذلك التاريخ تقدم العلم بسرعة، فنشأت فروع جديدة في علوم الحياة مثل «الوراثة الفسلجية – Phusiological Genetics» «ووراثة التطور- Evolutionary Genet-ics» «ووراثة النمو – Growth Genetics» و «الوراثة الإحصائية – Biumetical Genetics» و «وراثة الانسان – Human Genetcs» «الوراثة الفيزيائية– Physical Genetics» والكلونة Cloning /» وغيرها، وأصبح لعلم الوراثة تطبيقات مهمة في مجالات الزراعة واستخدم في إنتاج سلالات عالية الإنتاج في الكم والنوع من النباتات والحيوانات، فضلاً عن إنتاج حشرات نافعة ذات إنتاجية أكبر كما استخدم في مكافحة الحشرات الضارة، فضلاً عن استخدامه في مجال تنظيف البيئة وتثبيت النتروجين واستخدام في مجال الطب لدراسة المسببات الوراثية لبعض الأمراض مثل أمراض العيون والجلد والأمراض العصبية والنفسية، كما استخدمت قوانين الوراثة في دراسات علم الاجتماع والتاريخ. وارتبطت علوم الوراثة ارتباطاً وثيقاً بعلوم الخلية والبيئة والتصنيف والفسلجة والأحياء المجهرية وغيرها، وتمت دراسة جميع هذه العلوم في النباتات أو الحيوانات أو الأحياء المجهرية، علماً أن قوانين الوراثة تسير على الأسس نفسها في جميع الكائنات الحية وبدون استثناء.

ميزات الأحياء المفضلة للدراسات الوراثية

هناك ستة أمور مهمة لاختيار كائن حي لتجربة وراثية هي:

1- التغاير Variations: وتعني وجود صفات وفروق واضحة في أفراد الكائن الحي المخصص للدراسة، كالطول أو القصر أو وجود عدد من الألوان للبشرة.

2- التركيب الجديد ReCombination: وتعني قدرة الكائن الحي على تجميع صفات معينة، يتم وراثة قسم منها من الأب وقسم آخر من الأم.

3- التزاوج الموجه Controlled Mating: وتعني إمكانية الباحث على التحكم في تزاوجات الكائن الحي المخصص للتجارب الوراثية.

4- دورة الحياة القصيرة Short life Cycle: كلما قصرت دورة الحياة، ازدادت إمكانية توارث الصفات الوراثية بصورة أفضل، ولهذا يتم تفضيل البكتيريا - مثلاً - التي لا تزيد دورة حياتها عن عدة ساعات على الفئران التي تستغرق عدة أسابيع للوصول إلى مرحلة النضج الجنسي.

5- عدد النسل Number of Offspring: كلما ازداد عدد النسل، زاد تفضيل الكائن الحي. ولهذا يتم تفضيل الفئران على الماشية - مثلاً.

6- سهولة الاستعمال Convience of Handling: كلما صغر حجم الكائن الحي ورخص سعره، وتيسر الحصول عليه أصبح أكثر ملائمة للدراسات الوراثية.

أساليب الدراسة الوراثية

هناك أسلوبان للدراسات الوراثية:

1- أسلوب التربية المصمم Planned Bredding:

وهو الأسلوب نفسه الذي اتبعه مندل من خلال اختيار أبوين يحملان صفتين متعارضتين (كالطول والقصر) وتتبع الأجيال الناتجة منها، ومحاولة التوصل إلى نظريات معينة.

2- أسلوب تحليل سجلات النسب Pedigree Analysis:

وهو تتبع سلالات بعض الكائنات الحية ذات الأعمار الطويلة للتعرف على كيفية توارث صفة معينة، مثل «الخيول» التي أصبح تتبع صفاتها الوراثية وأجيالها علماً مستقلاً بذاته لا سيما في إنجلترا والولايات المتحدة، وكذلك "الإنسان" ويرمز عادة للذكور بمربعات وللإناث بدوائر.

الطراز الوراثي والطراز المظهري Genotype & Phenotype:

اقترح العالم الدنماركي (وليم جوهانسن/ W.Gohannsen) عام 1909 استعمال مصطلحي، الطراز الوراثي Genotype ليدل على مجموعة المكونات الوراثية (الجينات) التي يتسلمها النسل عن أسلافه التي تبقى ثابتة خلال حياة الكائن الحي، والطراز

المظهري Phenotype ليدل على مجموعة خصائص ومميزات الكائن الحي الخارجية كاللون والشكل والحجم والسلوك، فضلاً عن تركيبه الكيمياوي والتشريحي وفسلجته وسلوكه المتغير باستمرار خلال فترة حياة الكائن، ولا يوجد فردان في العالم - حتى القوائم المتطابقة - بالطراز نفسه المظهري مما يدل على وجود اختلاف في الطراز الوراثي، والعلاقة بين الطرازين علاقة معقدة لأن الطراز المظهري ينتج عن شبكة معقدة من التفاعلات الجينية والبيئية، وظهور صفة مظهرية كطول نبات البازلاء - مثلاً - لا يعني أن تركيب النباتات الوراثي متشابه، فبعض النباتات قد تكون نقية والبقية هجينة.

الوراثة والبيئة:

تؤثر عوامل البيئة الداخلية أو الخارجية تأثيراً لا يستهان به في الطراز المظهري، فلون الجلد - مثلاً - لا يتأثر بأشعة الشمس والمناخ الذي يعيش فيه الإنسان، كما إن طول القامة - لا يتعلق بالعوامل الوراثية فقط وإنما بكمية الغذاء التي يتناولها والتمارين الرياضية التي يمارسها، كما إن بعض عوارمل البيئة كالأشعة السينية X-rays وبعض المطفرات الكيمياوية ستؤثر في الطراز الوراثي. والملاحظ أن الكثير من المطفرات البيئية الكيمياوية (مثل الدخان وأصباغ الشعر ومادة السكرين والمواد الفينولية وغيرها) التي أصبح عددها يتجاوز المليون من المواد، لم يتم دراسة تأثير معظمها في الطراز الوراثي.

هناك كثير من الصفات البشرية كدرجة الذكاء والموهبة الموسيقية وكثير من المواهب الأخرى لم يتم تحديد مدى تأثير البيئة على وراثتها، أما بالنسبة للميول والأذواق والشيم والبخل والغيرة والخجل، فلا يبدو أن لها استعدادات وراثية، وإنما هي حالات بيئية تنشأ من اختلاط الفرد بالمحيط الخارجي، وبصورة عامة فإن:

الطراز المظهري = الطراز الوارثي + تأثير البيئة

التغاير Variation

يختف التغاير في الكائنات الحية باختلاف طرق تكاثرها، فالكائنات الحية المتكاثرة لا جنسياً تتشابه كلياً في طرزها الوارثية، ولكنها تختلف أحياناً في ظروفها المظهرية بسبب

تأثيرات البيئة عليها كاختلاف كمية الغذاء أو درجة الحرارة والرطوبة وغيرها، وتدعى مثل هذه الاختلافات «التغيرات البيئية Enviromental Varitions أو التحولات Modifications بينما تتغاير الكائنات المتكاثرة جنسياً تغايراً واسعاً بحيث لا تحتوي على فردين متشابهين كلياً في طرازها الوراثي – حتى التوائم المتشابهة تختلف في بصمات أصابعها مثلاً – ويمكن تقسيم التغاير إلى نوعين:

1) التغير الثابت غير المستمر: حيث تتغاير أفراد النوع الواحد من الكائنات الحية في صفة معينة، فالإنسان قد يملك إحدى مجاميع الدم الأربعة O , AB, B, A وذبابة الفاكهة قد تكون لها أجنحة عادية أو مختزلة.

2) التغاير المستمر: حيث يقع أفراد النوع الواحد ضمن مدى واسع من الصفات المتغيرة باستمرار، فمثلاً يقع أغلب الناس ضمن مدى واسع في طول الجسم (بين 140 سم إلى 185سم)، وفي عام 1894 و 1936 تم أخذ أطوال 200 الف شاب إيطالي بعمر 20 سنة، وتم تقسيمهم حسب الطول إلى مجموعات تتباين بـ 5سم عن بعضها البعض وكما يأتي:

140 سم، 145 سم، 150 سم. إلى 155سم... إلى 185سم، وكان المعدل العام هو 163.7سم في عام 1894 و 166.1سم في عام 1936.

تحور السيادة

تتأثر سيادة العوامل المندلية – أو الجينات – بعوامل بيئية مختلفة كالحرارة والضوء وغيرها، أو عوامل وراثية كإفراز الهرمونات وجنس الفرد وعمره، ففي الإنسان – مثلاً – تسود جينات الصلع على جينات وجود الشعر – بشرط وجود الهرمونات الجنسية الذكرية – كما أن ظهور الأصابع في خنازير غينيا يقل كلما تقدمت أنثى الخنزير في العمر، وفي نبات الداتورة تسود جينات اللون الأرجواني للساق سيادة تامة خلال فصل الصيف، بينما تسود جينات اللون الأخضر للساق سيادة تامة في حالة وجود النباتات في درجة حرارة ثابتة وإضاءة مستمرة – كما في البيوت الزجاجية.

التكيف والملائمة Adaptation & Homestasis:

تتكيف الكائنات الحية لظروف البيئة المختلفة – بصورة متعددة، فعدد كريات الدم الحمراء في الإنسان تزداد بنسبة 30% في الليمتر المكعب الواحد من الدم (من 5 ملايين) في حالة الارتفاع بنحو ستة آلاف متر عن مستوى سطح البحر لتعويض الإنسان عن قلة الأوكسجين، وجميع الدببة تَسْبُتْ في فصل الشتاء لعدم توفر الغذاء اللازم لها في الطبيعة – عدا الدببة التي تعيش في حدائق الحيوان التي يتوفر لها الطعام صيفاً وشتاءاً – والقط السيامي الأسود يتحول إلى قط أبيض عند ارتفاع درجة الحرارة، نظراً لخمول إنزيم الصبغة السوداء – إلا في المخالب والأذنين ونهاية الذيل، نظراً لكون حراة الجسم فيها أقل مما يلائم فعالية الإنزيم وتكّون الصبغة – وعندما تنخفض درجة الحرارة يتحفز الإنزيم ويعود اللون إلى الأسود.

النسخة المظهرية Phenocopy:

هي: «الطراز المظهري الذي تسببه عوامل بيئية معينة والذي يكون مماثلاً للطراز المظهري المسبب عن طفرة جينية»، فذباب الفاكهة الطبيعي الأصفر اللون نتيجة تغذيته بغذاء يحتوي نترات الفضة هو نسخة مظهرية لذباب الفاكهة الأصفر اللون الناتج عن طفرة وراثية، والمريض المصاب بداء «السكر» الذي يعالج «بالأنسولين» هو نسخة مظهرية للشخص الطبيعي، والأفراد الفاقدون لأطرافهم أو بعضها نتيجة أمراض وراثية هم نسخة مظهرية للأفراد فاقدي تلك الأطراف نتيجة حادث معين.

مراجع الفصل الأول

Anderson, W.F. and Dircumakos, E.G., Sci Amer., 245 (1981) 106.

Baker, B.A. et al, Annu. Rev. Genet., 10 (1976) 53.

Baserga. R. et al, Sci, Amer., 209 (1961) 103.

Dau, P.R.,. Science, 197 (1977) 1334.

Hartwell, L.H., Exptl. Cell Res., 69 (1971) 265.

Hartwell, L.H., Science, 183 (1974) 46.

Hapwood, D.A., Sci. Amer., 245 (1981) 91.

Mazia, D., Sci, Amer., 205 (1961) 101.

Padilla, G.M and McCarty, K.S, Cell, Popovsky, M., Science Digest, 90 (1981) 30.

Rao. M. V.N., Int. Rev. Cytol., 67 (1980) 291.

Rowley, J.D., Nature, 301 (1983) 290.

Simchen, G., Annu. Rev. Genct., 12 (1978) 161.

Wang, E., J. Cell Bio., 100 (1980) 545.

Wheatley, D.N., Int Rev. Cytol, 15 (1983) 91.

Yanishevsky, R.M. Et al, Int, Rev. Cytol., 69 (1981) 223.

الفصل الثاني

الوراثة المندلية
The Mendelian Genetics

- مبدأ الانعزال (قانون مندل الأول)
- مبدأ التوزيع المستغل (قانون مندل الثاني)
- التضريب الخلفي
- التضريب الاختباري
- طريقة التشعب
- الجينات وموقعها من الوراثة المندلية
- النفاذية والتعبيرية
- أنواع السيادة
- السيادة التامة
- السيادة غير التامة
- السيادة المشتركة
- السيادة الفوقية
- السيادة المرتبطة بالجنس
- التداخل الجيني
- أنواع التفوق.
- التفوق السائد.
- التفوق المتنحي...
- التفوق السائد متماثل التاثير غير الكامل
- التفوق السائد متماثل التاثير..
- التفوق السائد المتنحي
- الجينات المميتة
- الجينات السائدة المميتة
- الجينات المتنحية المميتة

الفصل الثاني

الوراثة المندلية

The Mendelian Genetics

وضع مندل عدداً من الفرضيات التي أثبتت صحتها فيما بعد، وأهمها «قانونا مندل الوراثيان» اللذان حُوِّرا -فيما بعد- ليناسبا التطور الهائل في المعرفة الوراثية.

مبدأ الانعزال (قانون مندل الأول) Principle of segregation

يعد هذا المبدأ الحجر الأساس لتطور علم الوراثة الجزيئية Molecular Genetics، ولتوضيحه استعمل مندل الرمز -أول مرة- فرمز للصفة السائدة بحرف كبير Capital Letter وللصفة المتنحية بحرف صغير Small Letter، ولكنه لم يربط حرفاً معيناً باسم صفة معينة، بل استعمل الحروف الأبجدية على التوالي... ...ABCD ثم استعمل مورجان ومساعدوه الحرف الأول من اسم الصفة (أو الطفرة الوراثية) المتنحية للدلالة على الصفة (فصفة الطول D و S مقابل صفة القصير d من dwarf أو القصر s من (short).

ينص مبدأ الانعزال على:

«تنفصل أزواج العوامل الوراثية (أو الجينات) عن بعضها عند تكوين الكميتات دون أي تغيير في خلايا جنسية مختلفة».

وقد توصل مندل إلى هذا المبدأ من خلال تضريب نباتات طويلة نقية (تحوي خلاياها زوجاً من الجينات السائدة DD) مع نباتات قصيرة نقية (تحوي خلاياها زوجاً من الجينات المتنحية dd). ولكن كميتات كل نبات تحوي جيناً واحداً فقط، سائداً أو متنحياً -نتيجة الانقسام الاختزالي في الخلايا الجنسية-، ويرمز للكمية بحرف واحد يوضع داخل دائرة مثل Ⓓ أو ⓓ. ونتيجة للتضريب، كانت جميع نباتات الجيل الأول طويلة، بينما كانت نباتات الجيل الثاني- الناتجة من التلقيح الذاتي للجيل الأول، مكونة من 787 نباتاً طويلاً و 277 نباتاً قصيراً (نسبة الطول إلى القصر 1:3)، وعند تضريب أفراد الجيل الثاني مع بعضها، نتج 48

نباتاً طويلاً و 16 نباتاً قصيراً من كل 64 نباتاً (نسبة الطول إلى القمر 1:3 أيضاً)، وقد وضع مندل نتائج هذه التجربة بالرموز، كما في الجدول (2–1).

وضع مندل – مع استمرار تجاربه– الحقائق الآتية التي تثبت صحة مبدأ الانعزال الوراثي:

1- تكون أفراد الجيل الأول الناتجة من تضريب نبات سائد نقي مع أخر متنح نقي ذات صفات سائدة هجينة.

2- تكون نسبة السيادة في نباتات الجيل الثاني الناتجة من التلقيح الذاتي لنباتات الجيل الأول هي 1:3 للصفة السائدة، 1:2:1 للصفة السائدة النقية: الصفة السائدة الهجينة: الصفة المتنحية النقية.

3- تستمر نسبة 1:3 (أو 1:2:1) في نباتات الجيل الثالث الناتجة من التلقيح (أو التضريب) الذاتي لأفراد الجيل الثاني مع بعضها.

مبدأ الانعزال المستقل (الحر) أو قانون مندل الثاني

Principle of Independent Segregation

ينص المبدأ على:

«تتوزع العوامل الوراثية (أو الجينات) بصورة مستقلة عن بعضها البعض في الهجين الوراثي».

يمكن تفسير ذلك بأن كل صفة وراثية تورث بصفة مستقلة عن الصفة الأخرى، فخلية محتوية على زوج من الكروموسومات المتشابهة تحمل اليلين A و a قد تحتوي زوجاً آخر من الكروموسومات تحمل اليلين B و b، وبما أن كل اليل (أو جين) ينعزل انعزالاً حراً، فإن ربع الكميتات الناتجة ستحوي – احتمالاً – A و B،وربعها الثاني يحوي a و B، وربعها الثالث يحوي A و b،وربعها الأخير يحوي a و b،وقد أثبت مندل ذلك من خلال تضريب نباتات نقية ذات بذور مدورة وفلقات صفر مع نباتات نقية ذات بذور مجعدة وفلقات خضر. إن نباتات الجيل الأول تكون ذات بذور مدورة وفلقات

جدول (2-1)

نتائج تضريب نبات طويل قصير لثلاثة أجيال

الجيل الأبوي P1 DD X dd

طويل قصير

العوامل الوراثية G1 (D) (d)

كميات الجيل الأبوي

الجيل الأول F1 Dd

التضريب الذاتي F1 X F1 Dd X Dd

كميات الجيل الثاني G2 (D)(d) (D)(d)

الجيل الثاني F2

	D	d
D	DD	Dd
d	Dd	dd

كميات الجيل الثاني G3 (D) (D) (D) (d) (D) (d) (d) (d)

الجيل الثالث

F3	D	D	D	d	D	d	d	d
D	DD	DD	DD	Dd	DD	Dd	Dd	Dd
D	DD	DD	DD	Dd	DD	Dd	Dd	Dd
D	DD	DD	DD	Dd	DD	Dd	Dd	Dd
d	Dd	Dd	Dd	dd	Dd	dd	dd	dd
D	DD	DD	DD	Dd	DD	Dd	Dd	Dd
d	Dd	Dd	Dd	dd	Dd	dd	dd	dd
d	Dd	Dd	Dd	dd	Dd	dd	dd	dd

صفر، وإن 315 نباتاً من نباتات الجيل الثاني – الناتجة من تضريب نباتات الجيل الأول تضريباً ذاتياً مع بعضها – ذات بذور مدورة وفلقات صفر، و32 نباتاً ذات بذور مدورة وفلقات خضر «اللون الأصفر السائد G والمدور W(من wrinkled و green)، وباستخراج النسبة المظهرية، تكون نسبة الأصفر المستدير (-W-G): الأصفر المجعد (-WW G): الأخضر المستدير ((-W-gg: الأخضر المجعد ((wwgg هي 1:3:3:9، بينما نسبة اللون الأصفر المظهرية إلى الأخضر وهي 1:3، وهي نفس نسبة المستدير: المجعد، وقد وضع مندل هذا المبدأ بالرموز كما هو موضح في الجدول (2–9).

جدول رقم (2–2)

نتائج تضريب نباتين يحمل كل منهما صفتين وراثيتين لجيلين

P_1 WWGG X wwgg

G_1 (WG) (wg)

F1 WWGg

$F_1 x F_1$ WWGg WWGg

G_2 (WG) (Wg) (wG) (wg) (Wg) (WG) (Wg) (WG) (wg)

F_2

	WG	Wg	wG	wg
WG	WWGG	WWGg	WWGG	WWGg
Wg	WWGg	WWgg	WWGg	WWgg
wg	WWGg	Wwgg	wwGg	wwgg

اكتشف مندل تضاعف النسبة المندلية في حالة اشتراك ثلاثة عوامل وراثية (أو ثلاثة جينات) في الجيل الثاني بحيث تصبح:

1:3:3:3:9:9:9:27

كما استعمل عمليتي «التضريب أو التزاوج الخلقي »، والتضريب أو التزاوج الاختباري «لتأكيد مبدأية الأول والثاني، الجدول (2–3) يوضح تجارب مندل الآلية ونتائجها على نبات البازلاء.

جدول رقم (2–3)

تجارب مندل الأصلية على نبات البازلاء

الصفة	الصفة السائدة	عدد الافراد: الصفة السائدة	عدد الافراد: المنتحية	عدد الافراد: الاصلية
بذور مدورة × بذور مجمدة	مدورة	5474	1850	1:2.96
فلقة صفراء × فلقة خضراء	صفراء	6022	2001	1:3.01
غلاف بذور رمادي أسمر × غلاف أبيض	رمادي مسمر	705	224	1:3.15
قرنات منتفخة × قرنات محززة	منتفخة	822	229	1:2.95
قرنات خضر × قرنات صفر	خضراء	428	152	1:2.82
أزهار محورية × أزهار قمية	محورية	651	207	1:1.14
طويلة الساق × قصيرة الساق	طويلة	787	277	1:2.84

التضريب الخلفي او الرجعي Backcross

إذا تم تضريب أحد أفراد الجيل الأول بأحد الأبوين أو كليهما، فإن هذا النوع من التضريب يدعى «تضريباً رجعياً، ويستعمل للتأكد من صفات الجيل الأبوي السائد، فعند تضريب نبات طويل القامة مجهول درجة النقاوة بجيل أبوي سائد مجهول درجة النقاوة، وكانت جميع النباتات الناتجة طويلة القامة، فإن أفراد الجيل الأبوي والجيل الأول قد تكون سائدة نقية أو سائدة هجينة (لذا يجب القيام بعملية تضريب اختباري)، ولكن إذا كانت نسبة الطول إلى القصر في النباتات الناتجة هي 2 :1 فيعني ذلك أن نباتات الجيل الابوي والجيل الأول هي سائدة هجينة، وكما هو موضح بالرموز في أدناه:

DD = P1 Dd

DD = F1 Dd

P1 F1   DD xDD   DD x Dd   Dd x Dd

G2   (D)(D)   (D)(D)(d)   (D) (d) (D) (d)

F2   DD   DD+ Dd   DD+ 2Dd + dd

نباتات طويلة   نباتات طويلة   3:1

اللجوء الى التضريب الاختياري   خضراء طويلة

التضريب الاختباري Test-cross Matings:

يستعمل التضريب الاختباري للتأكد من صفة نبات معين مجهول صفة السيادة من خلال تضريبه بنباتات متنحية الصفة، فإذا كانت نباتات الجيل الأول ذات صفة (أو صفات) سائدة، فيعني ذلك أن النبات المجهول يحمل صفة سائدة نقية، وإذا كان نصف النباتات الناتجة ذات صفات سائدة ونصفها ذات صفات متنحية، فيعني ذلك أن النبات يحمل صفة سائدة هجينة.

مثال: نبات طويل مجهول صفة السيادة (علماً أن صفة الطول سائدة على القصر)، عيِّن نوع الصفة.

النبات قد يكون DD أو Dd، ولهذا يضرب بنبات متنح الصفات

F1	DD X dd	Dd X dd
G1	(D) (d)	(D)(d)(d)
F2	Dd	Dd + dd
	طويل	قصير طويل
	٪100	٪50 ٪50
	إذن النبات نقي الصفة	إذن النبات هجين الصفة

طريقة التشعب Branching Method:

تم استعمال – في المسائل السابقة – المربع الوراثي الذي يسمى «مربع بونت Punnett square » لحل المسائل الوراثية، ومعرفة صفات الأفراد الناتجة، ولكن «طريقة التشعب» هي أسهل بكثير من «مربع بونت»، ولكنها تحتاج إلى تدريب لفترة من الزمن للتعود عليها، وفيما يلي ثلاثة أمثلة للمساعدة في التدريب على هذه الطريقة.

مثال (1): ما هي نسب الجيل الناتج من تضريب نباتات طويلة ملونة هجينة الصفات مع بعضها؟

P1 DdWw X DdWw

G1 Dd xDd	DD	1/4	=			X Ww	WW 1/4
	Dd	2/4	=	Ww			Ww 2/4
	dd	1/4	=				ww 1/4
F1 1/4DD	WW	1/4	=	DDWWDD	1/16		
	Ww	2/4	=	Ww	2/16		
	ww	1/4	=	DDww	1/16		
2/4DD	WW	1/4	=	DDWW	2/16		
	Ww	2/4	=	DDWw	4/16		
	ww	1/4	=	Ddww	2/16		
1/466	WW	1/4	=	ddWW	1/16		
	Ww	2/4	=	ddWw	2/16		
	ww	1/4	=	ddww	1/16		

مثال (2): تم تضريب نبات أبطي الأوراق مستدير الأثمار TtWw مع نبات آخر رأسي الأوراق مستدير الأثمار ttWw، ما هي نسب الأجيال الناتجة؟

T= أبطي من Terminal (قمي).

W= ملون من White (أبيض).

p1 TtWw x ttWw

G2 ttxTt — Tt 1/2, tt 1/2

Wwx Ww — WW 1/4, Ww 2/4, ww 1/4

F1	Tt	WW	=	TtWW		1/8		
		Ww	=	TtWw		2/8	=	1/4
		ww	=	Ttww		1/8		
	tt	tww	=	ttww		1/8		
		Ww	=	ttWw	=	2/8	=	1/4
		tww	=	ttww	=	1/8		

مثال (3): تم تضريب نبات أبطي الأوراق نقي مستدير الأثمار هجين (TTWw) مع نبات رأسي الأوراق مستدير الأثمار هجين (ttWw)، فما هي النسب المظهرية والوراثية للأجيال الناتجة؟

P1 TTWw X ttWw

G1 TT x tt →Tt

Wwx Ww → WW 1/4 ، Ww 2/4 ، ww 1/4

F1

Tt → WW = TtWW 1/4 ، Ww = TtWW 2/4 ، ww = Ttww 1/4

الجينات وموقعها من الوراثة المندلية:

استعمل مندل مصطلح «العامل الوراثي Genetic Factor» للدلالة على العوامل المسؤولة عن نقل الصفات الوراثية، وأكد أن هذه العوامل -وليست الصفات كما اعتقد دارون- تنتقل من جيل الآباء إلى جيل الأبناء، دون تغيير كما أن بعضها سائد والآخر متنح، ولم يكن لدى مندل وسيلة لمعرفة كيفية انتقال هذه العوامل بين الأجيال. وجاءت تجارب موركان عام (1910) وستون عام (1920) لتؤكد أن الجينات التي هي عبارة عن وحدات منفصلة تحملها الكروموسومات هي العوامل الوراثية التي تنبأ بها مندل، ومع التقدم الهائل في علم الوراثة تغير تعريف الجين القديم من «وحدة نشاط غير مرئية تعمل من خلال الإنزيمات» وذلك في عام 1902، إلى التعريف الحديث:

«الجين وحدة مسؤولة عن نقل صفة وراثية والتعبير عنها من جيل لآخر، ويحتل موقعاً معيناً على الكروموسوم، ويتكون من تسلسل معين من د ن أ DNA، وتسمى الجينات المسؤولة عن حمل صفة واحدة معينة «اليلات alleles»، وقد يكون للصفة الواحدة زوج أو أكثر من الأليلات، يكون أحدها سائداً والباقي متنحياً بدرجات مختلفة -وكما توقع مندل-، أنظر التعريف الكامل.

النفاذية والتعبيرية Penetrance and Expressivity

النفاذية Penetrance هي: «نسبة أفراد طراز وراثي معين تظهر الطراز المظهري المتوقع تحت مجموعة من ظروف بيئية معروفة» وإذا كانت جميع هذه الأفراد حاملة لجين طافر سائد، فإنها جميعاً سيكون لها طراز مظهري طافر، ويسمى الجين -عند ذاك- «جين كامل النفاذية Complete Penetrance gene»، وأما التعبيرية Expressivity فتعني «قوة تعبير جين من الجينات في إظهار طراز مظهري معين في الفرد»، وبمعنى آخر «قوة تأثير ذلك الجين وسيادته على جينات أخرى»، فالأصابع الزائدة في الإنسان هي صفة سائدة على الأصابع الطبيعية، ولكن معظم الأفراد الوراثية الهجينة لها أصابع، ولهذا فنفاذية الجين السائد أقل من 100٪ فلا يعد جيناً معبراً، وفي الوقت نفسه فإن جين الطول في نبات البازلاء يسود على جين القصر، فجميع النباتات الهجينية تكون طويلة، مما يعني أن جين الطول كامل النفاذية، ولهذا فهو «جين معبر Expressive Gene».

أنواع السيادة:

يمكن تعريف السيادة بأنها: «تغلب أو سيادة الصفة التي يحملها جين معين على الصفة التي يحملها المتنحي الذي يحتل الموقع نفسه على أحد الكروموسومين المتماثلين»، وقد اكتشف الباحثون أنواعاً متعددة من السيادة -فضلاً عن السيادة الكاملة التي اكتشفها مندل، وأنواع السيادة هي:

1- السيادة التامة Complete Dominance

أظهرت جميع تجارب مندل على نبات البازلاء ظهور الصفات السائدة على الصفات المتنحية في أفراد الجيل الثاني بنسبة 1:3 في النمط الظاهري، و 1:2:1 في النمط الوراثي.

2- السيادة غير التامة Incomplete

بعد اكتشاف أبحاث مندل، ومن خلال التجارب التي أجريت على الدجاج الأندلسي - المتميز بوجود سلالتين نقيتين أحدهما ذات ريش أسود والأخرى ذات ريش أبيض-، وجد أن تضريب السلالتين ينتج سلالة زرقاء اللون هجينية، مما يعني أن تغلب اللون الأسود تغلب

ناقص على اللون الابيض، علماً أن تضريب دجاج أسود مع دجاج أسود ينتج دجاجاً أسود، وكذلك ينتج دجاج أبيض من تضريب السلالة البيضاء مع بعضها.

إن تضريب أفراد الجيل الأول الهجين مع بعضها سينتج لدينا نسبة وراثية مظهرية هي 1:2:1، حيث إن ربع الجيل الناتج سيحتوي على دجاج أسود اللون والربع الآخر يكون دجاجاً أبيض اللون والنصف المتبقي هو دجاج أزرق هجين.

P_1 BB X bb

اسود أبيض

G_1 Ⓑ ⓑ

F_1 Bb

أزرق اللون

F_1 xF_1 Bb X Bb

Ⓑ ⓑ Ⓑ ⓑ

F_2 B B + 2Bb + bb

أسود أزرق أبيض

1 : 2 : 1

ومن الأمثلة الأخرى على السيادة غير التامة في النباتات والحيوانات، نبات الفجل -مثلاً-، فنباتات الفجل ذات الجذور الطويلة Long roots تكون سائدة سيادة غير تامة على النباتات ذات الجذور الكروية Round، مما يؤدي إلى إنتاج جذور بيضوية الشكل Oval roots في الجيل الأول، وكذلك تنتج أزهار وردية التويج من تضريب أزهار حلق السبع Snapdragon حمراء التويج مع بيضاء التويج، نظراً للسيادة غير التامة للون الأحمر على الأبيض، وفي أبقار الشورتهون Shorthorn، تسود الجينات C^R C^R الناتجة للون الأحمر على الجينات Cw Cw الناتجة للون الأبيض سيادة غير تامة، فالأبقار الحاملة للجينات الهجينة C^R Cw تحمل لوناً طوبياً (لوناً خليطاً من الأحمر والأبيض).

وفي حالة وراثة صفتين لهما سيادة غير تامة، فإن النسبة المندلية 1:2:3:3:9 تتحور إلى 1:2:1:3:6:3، كما في المثال الآتي:

مثال (1): يسيطر الاليل السائد D على إنتاج نباتات الطماطة الطويلة، وكذلك يسيطر الاليل H على عدم إنتاج الشعر الكثيف سيادة غير تامة، وقد وجد أن الأفراد الناتجة من التلقيح الذاتي لنبات طويل متناثر الشعر هي:

184 نباتات طويلة عديمة الشعر =

354 نباتات طويلة متناثرة الشعر =

180 نباتات طويلة كثيفة الشعر =

55 نباتات قصيرة عديمة الشعر =

111 نباتات قصيرة متناثرة الشعر =

57 نباتات قصيرة كثيفة الشعر =

P1	DdHh	x	Dd Hh
G1	Dd	x	Dd = DD + Dd + dd
	Hh	x	Hh = HH + Hh + hh

F1

DD	HH	DDHH	1	طويلة عديمة
	Hh	DDHh	2	طويلة متناثرة
	hh	DDhh	1	طويلة كثيفة
Dd	HH	DdHH	2	طويلة عديمة
	Hh	DdHh	4	طويلة متناثرة
	hh	Ddhh	2	طويلة كثيفة
dd	HH	ddHH	1	قصيرة عديمة
	Hh	ddHh	2	قصيرة متناثرة
	hh	hh ddhh	$\frac{1}{16}$	قصيرة كثيفة

مثال (2): الاليل السائد L يحكم الشعر القصير بينما اليله المتنحي I يحكم الشعر الطويل في خنازير غينيا، بينما الاليل المتعادل السيادة $C^T C^T$ ينتج اللون الأبيض بينما CC ينتج اللون الكريمي، ما هي النسبة المظهرية المتوقعة من النسل.

		العدد	المظهر
L	$C^T C^T$	3	قصير الشعر أصفر
	$C^T C^T$	6	قصير الشعر كريم
	$C^T C^T$	3	قصير الشعر أبيض
11	$C^T C^T$	1	طويل الشعر أصفر
	$C^T C^T$	2	طويل الشعر كريم
	$C^W C^W$	1	طويل الشعر أبيض

3- **السيادة المشتركة** Condominance

تكون السيادة مشتركة عندما يكون لكل اليل تأثيره الكامل في الفرد الهجين، فمثلاً تكون السيادة مشتركة بين الاليات المكونة لصنفي الدم A و B، كما إن تزاوج أفراد من مجموعة AB مع بعضهم سينتج نسبة وراثية محورة عن النسبة المندلية هي 1:2:1: كما في المثال الآتي:

P1 I^A I^A X I^B I^B

F1 I^A I^B

F1XF1 I^A I^B X I^A I^B

F2 I^A I^A + $2I^A$ I^B + I^B I^B

مجموعة A		مجموعة AB		مجموعة B
1		2	:	1

وفي حالة وراثة صفتين لهما سيادة مشتركة، فان النسبة المندلية ستتحور إلى 1:2:1:2:4:2:1:2:1 كما في المثال الآتي:

في الخوخ، ينتج التركيب الوراثي $G^o G^o$ غدداً بيضاوية عند قواعد الأوراق، بينما ينتج التركيب الوراثي G^oG^o غدداً مستديرة، وتختفي الغدد في حالة وجود التركيب الوراثي النقي $G^o G^o$، والجين السائد S ينتج جلد الثمرة الزغبي، واليله المتنحي ينتج جلد الثمرة الاملس، فما هي النسب المظهرية والوراثية للجيل الثاني في حالة تضريب صنف يحوي غدداً بيضاوية أملس جلد الثمار مع صنف عديم الغدد زغبي الثمار؟

P1 G^o G^o ss x G^o G^o SS

F1 G^o G^o Ss

Fi x F1 G^o G^o Ss x G^o G^o Ss

F2

G^o G^o	SS = G^o G^o SS	بيضاوي الغدد زغبي (1)
	Ss = G^o G^o SS	بيضاوي الغدد زغبي (2)
	ss = G^o G^o	بيضاوي الغدد أملس (1)
G^o G^o	ss = G^o G^o SS	مستدير الغدد زغبي (2)
	Ss = G^o G^o	مستدير الغدد زغبي (4)
	ss = G^o G^o	بيضاوي الغدد أملس (2)
G^o G^o	SS = G^o G^o	عديم الغدد زغبي (1)
	Ss = G^o G^o	عديم الغدد زغبي (2)
	ss = G^o G^o	عديم الغدد أملس (1)

4- السيادة الفوقية Overdominance

لاحظ علماء الوراثة أنه عند تضريب ذبابة فاكهة ذات عين حمراء (طراز بري) مع ذبابة فاكهة ذات عين بيضاء (طراز مطفر)، فإن عيون الذباب الهجين تكون متألقة حمراء (تحوي عدداً أكبر من الصبغة الحمراء) مما يجعل قدرتها على الرؤية أفضل ويعطيها نوعاً من الفتوق على جيلها الأبوي، وباستمرار التجارب، لاحظ العلماء أن الأفراد الهجينة- في أغلب الأحيان- أكثر قدرة على البقاء من الأفراد الأبوية النقية، وهذا ما يسمى «السيادة الفوقية».

5- السيادة المتاثرة بالجنس Sex dominance

ترتبط بعض الصفات الوراثية بالكروموسومات الجنسية، الذكرية أو الأنثوية، مما يؤدي إلى انتقال الصفة الوراثية إلى أحد الجنسين دون الآخر، مثل وراثة لون عين ذبابة الفاكهة ووراثة مرض نزف الدم الوراثي في الإنسان.

التداخل الجيني Gene Interaction

التداخل الجيني هو عملية اعتماد جينين (أو أكثر) على بعضها البعض في إظهار صفة معينة، ويحدث عند سيطرة عدد من الجينات على الإنزيمات الداخلة في مسار البناء الحيوي لمادة مراد تكوينها، ففي حالة بناء بروتين معين يسيطر على مسار بنائه ثلاثة جينات، فإن وجود أحدها بصورة متنحية سيؤدي إلى توقف عملية البناء، وفي حالة قيام أحد الجينات بتثبيط عمل جين آخر في المسار نفسه، فإن هذا الجين يدعى جيناً متفوقاً Epistatic والذي يمكن تعريفه بأنه: «الجين الذي تعبيره أو تأثيره) يخفي تعبير جين آخر غير اليلي يسمى الجين غير المتفوق gene Hypostatic، ويمكن تعريف التفوق بأنه عملية إخفاء تأثير جين غير اليلي بجين متفوق». ويجب عدم الخلط بين السيادة والتفوق، فالسيادة هي قيام جين معين بإخفاء تعبير جين اليل له (أو أكثر) في الموقع نفسه وبمعنى آخر، السيادة هي تنافس الآليات الحاملة للصفة نفسها مع بعضها والواقعة في الموقع الكروموسومي نفسه، ولكن التفوق هو عملية كبح جين لتعبير جين آخر غير ا ليلي له (أو اكثر) وتقع في مواقع مختلفة من الكروموسوم، وهناك عدة أنواع من التفوق ولكن عدد الطرز المظهرية الناتجة من تضريب أبوين كليهما ثنائي الهجين أقل من أربعة دائماً.

تحدث الجينات المميتة نقصاً في عدد الطرز المظهرية المتوقع حدوثها في تضريب وراثي، ولكن هذا التغيير مختلف بعض الشيء عن التفوق، ولهذا تعد الجينات المميتة نوعاً من أنواع التداخل الجيني.

أنواع التفوق Types of Epistasis

1- التفوق السائد (الجينات السائدة):

يمنع الجين السائد الأول ظهور صفة الجين السائد الثاني في هذا النوع من التفوق،

وبمعنى آخر «يعبر الجين في أحد الموقعين عن نفسه بغض النظر عن الحالة الاليلية للجينات الأخرى»، وتتحور النسبة المندلية من 9:3:3:1 إلى 12:3:1.

مثال يكوّن الجين G اللون الأصفر في نبات القرع الصيفي، بينما يكون اليله المتنحي g اللون الأخضر، والجيم C يمنع تكون اللون واليله المتنحي يسمح بتكوينه، فما هي نسب الطرز الوراثية والمظهرية الناتجة من تضريب أفراد ثنائية الهجين مع بعضها؟

P1 GgCc X GgC^{c}

F1

G	C-	=	G-C-	عديم اللون (9)
	cc		G-cc	أصفر اللون (2)
gg	C-	=	gg C-	عديم اللون(3)
	cc	=	gg cc	أخضر اللون (1)

النسبة الوراثية المظهرية هي 12 3 1

عديم اللون أصفر اللون أخضر اللون

2- التفوق المتنحي (الجينات المتنحية):

يمنع الجين المتنحي الأول ظهور صفة الجين الثاني سواء كانت سائدة أو متنحية في هذا التفوق وبمعنى آخر «يستطيع التركيب الوراثي المتنحي لأحد الجينين (أو الاليلين) كبت تعبير اليلات الموقع الثاني»، أو «تستطيع اليلات الموقع الثاني التعبير عن نفسها في حالة وجود اليلات الموقع الأول في حالة سيادة »، وتتحور النسبة المندلية 9:3:3:1 إلى 9:4:3.

مثال: (1) في ذبابة الفاكهة، الجين +vg يكون الجناح الاعتيادي واليله vg يكون الجناح المختزل، والجين +cg يكون الجناح المستقيم واليله cg يكون الجناح الملتوي، فما هي الطرز الوراثية والمظهرية الناتجة من تضريب ذبابة ثنائية الهجين مع بعضها؟

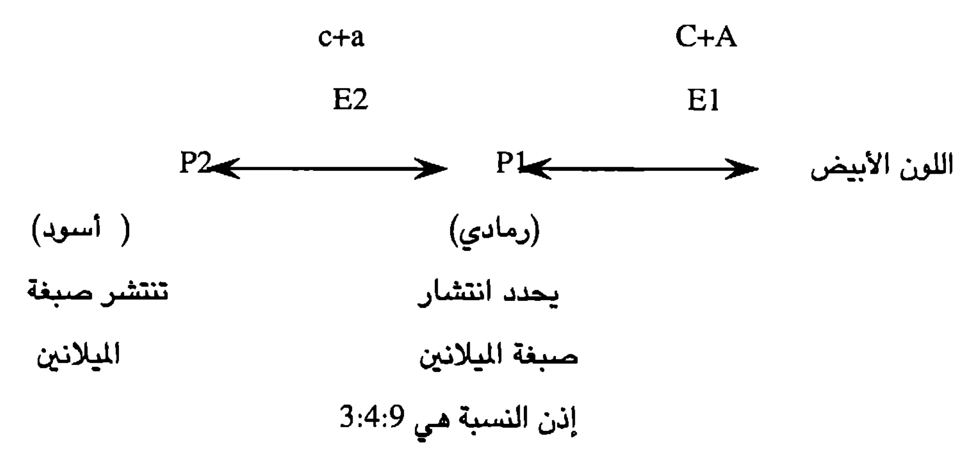
P1 vg + vg cg + cg x vg + vg cg + cg

9 اعتيادي مستقيم	cg vg	cg + −
3 اعتيادي ملتوي		
4 جناح مختزل	vgcg	cg+
		cgcg

اذن النسبة المظهرية الوراثية هي:

مستقيم	مختزل	ملتوي
9	4	3

مثال (2): تتميز الفئران المختبرية بالعديد من الأشكال اللونية، فالطراز البري الرمادي (اجوتي Agouti) يتميز بوجود شعر أسود يحتوي حزماً صفراء اللون في المنطقة القريبة من سطح الجلد مما يجعل لون الحيوان اجوتي، وهناك طرازان آخران، احدهما ذو شعر أسود قاتم والآخر ذو شعر أبيض (عديم الصبغة)، والجين C يكون الصبغة والبليه المتنحي c يمنع تكونها، بينما الجين A يحدد مناطق الشعر (مما يؤدي إلى تكون اللون الرمادي الاجوتي)، ولكن البليه المتنحي ينشر اللون (يتكون لون أسود)، فما هي الطرز الوراثية المظهرية الناتجة من تضريب فئران ثنائية الهجين مع بعضها؟



إذن النسبة هي 3:4:9

P1 AaCc X AaCc

F1

A	C-	=	AaCc	رمادي اجوتي	9
	cc	=	A- cc	أبيض	3
aa	C-	=	aa C-	أسود	3
	cc	=	aacc	أبيض	1

3- التفوق السائد متماثل التاثير غير الكامل (الجينات المكررة ذات التاثير الجمعي)

تعطي الجينات السائدة في مواقع مختلفة الصفة الوراثية نفسها بصورة منفردة، ولكن اجتماع تأثيرها معاً يعطي صفة مغايرة، وبمعنى آخر، «تستطيع جينات المواقع المختلفة التعبير عن نفسها بصورة منفصلة ولكن اجتماع تأثيرها يعطي تعبيراً مختلفاً، وتتحور النسبة المندلية إلى 9:6:1».

مثال (1): هناك ثلاثة أشكال لثمار القرع الصيفي، قرصي ومستطيل ومستدير، وعند تضريب صنف مستدير الثمار نقي تضريباً ذاتياً، نتجت نباتات قرصية الشكل في الجيل الأول، وعندما ضربت ذاتياً، نتج 30 نباتاً مستدير الأثمار، و 5 نباتات مستطيلة الأثمار و 45 نباتاً قرصي الأثمار. فما هي:

أ- نسبة أفراد الجيل الثاني إلى بعضها؟

ب- النسب المظهرية المتوقعة من تضريب أفراد الجيل الثاني المستديرة مع بعضها؟

نفرض A و B = مستديراً

a و b – مستطيلاً

A + B = قرصياً

P1 AAbb X aaBB

مستدير مستدير

F1 Aa Bb

قرصي

F1Fi AaBb X AaBb

A- [B- = (9) قرصي الشكل

bb = (3) مستدير الشكل

F2

aa [B- = (3) قرصي الشكل

bb = (1) مستدير الشكل

إذن النسبة المندلية هي 9 (قرصي) :6 (مستدير) :1 (مستطيل)

ب- الأفراد مستديرة الثمار في الجيل الثاني هي:

aaBb , aaBB , Aabb , AAbb

وعند تضريبها باستعمال مربع بونت ستنتج:

8 (قرصي) : 24 (مستديرا) : 4 (مستطيلاً)

أو6/9 (قرصي) : 2/9(مستدير) : 1/9 (مستطيل)

أو2/3(قرصي) : 2/9(مستدير) : 1/9 (مستطيل)

مثال (2): في الأبقار، الجينان R و S يعطيان اللون الرمادي، والليليهما r و s يعطيان اللون الأبيض، ووجود Sو R معاً يعطي اللون الأحمر، فما هي النسب المظهرية والوراثية الناتجة من تضريب ثيران رمادية هجينة مع بعضها؟

P1 RrSs x Rr Sc

رمادية رمادية

F1	R	S-	أحمر (9)
		ss	رمادي (3)
	rr	S-	رمادي (3)
		ss	أبيض (1)

إذن النسبة المظهرية الوراثية هي 9 6 : 1

أحمر رمادي أبيض

4) التفوق السائد متماثل التاثير (الجينات السائدة المكررة)

تعطي الجينات السائدة في مواقع مختلفة الصفة الوراثية نفسها سواء بصورة مفردة أو بصورة مجتمعة في هذا النوع من التفوق، أو: «تستطيع جينات المواقع المختلفة التعبير عن نفسها بصورة مفردة أو مجتمعة»، وتتحور النسبة المندلية التقليدية إلى 1:15.

مثال (1): عند تلقيح نباتين من نوع «كميس الراعي » ثنائيي التهجين مع بعضهما، وجد أن 6٪ من النسل يحتوي كبسولة بذور بيضاوية، و 94٪ من النسل يحوي كبسولة بذور مثلثة، فما هو طراز التفاعل؟

نفرض أن الجينات A و B تنتج كبسولات مثلثة

b و a تنتج كبسولات بيضوية

AaBb x AaBb

مثلثة مثلثة

94:6

أي 1 :15.6 أي 1 : 15

A-	B-	9	
	bb	3	مثلثة
aa	B-	3	
	bb	1	بيضوية

5) التفوق المتنحي متماثل التاثير (الجينات المتنحية المتكررة)

يعتمد عمل كل جين سائد على وجود الجين الآخر بصورة سائدة في هذا النوع من التفوق، أي «لا يستطيع جين الموقع الواحد السائد التعبير عن نفسه إلا بوجود جين سائد آخر، وكل جين يعبر عن نفسه بطريقة مختلفة عن الآخر وينتج طرازاً مظهرياً معيناً، وعند وجودهما معاً يكمل بعضهما الآخر لإنتاج طراز مظهري مختلف». وتتحور النسبة المندلية إلى 7:9.

مثال (1): في الأزهار من نبات Lathyrus Odoratus، الجين A يعطي صبغة الانثوسايانين Anthocyain القرمزية، والجين C يكون الصبغة بينما اليله يمنع تكون الصفة، ففي حالة تضريب نباتين هجينين، ما هي نسبة الطرز المظهرية؟

AaCc x AaCc

قرمزي (9) A- c-

عديم اللون (3) A- cc

عديم اللون (4) aa c- / aa c

إذن النسبة هي 9 7

قرمزي : عديم اللون

مثال (2): تنتج سلالة من البرسيم الأبيض كمية عالية من السيانيد، بينما تحتوي سلالة أخرى على كمية قليلة من السيانيد، والجينات G2 و G1 يسيطران على إنتاج E1 و E2، بينما الجينات g1 و g2 يمنعان إنتاج E1 وE2.

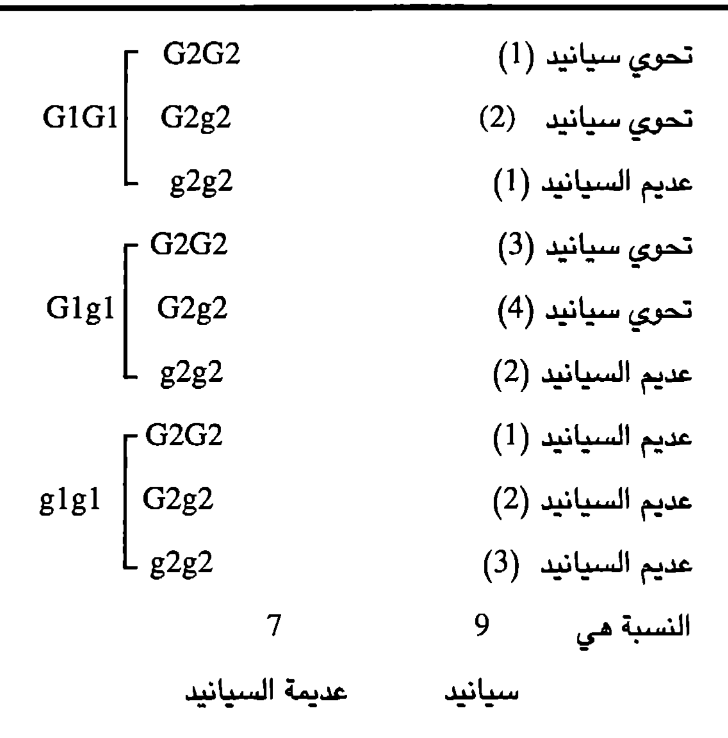
G2 G2

E1 E1

مادة اولية ——— ¦ ⟵ جلوكوسايد ——— ¦ ⟵ سيانايد

g1 g1

g1g1G2g2 x G1g1G2g2



تحوي سيانيد (1)	G2G2	G1G1
تحوي سيانيد (2)	G2g2	
عديم السيانيد (1)	g2g2	
تحوي سيانيد (3)	G2G2	G1g1
تحوي سيانيد (4)	G2g2	
عديم السيانيد (2)	g2g2	
عديم السيانيد (1)	G2G2	g1g1
عديم السيانيد (2)	G2g2	
عديم السيانيد (3)	g2g2	

النسبة هي 9 7

سيانيد عديمة السيانيد

6) التفوق السائد المتنحي

يحتاج الجين السائد إلى جين متنحي لإظهار الصفة في هذا النوع من التفوق، وبمعنى آخر: «لا يستطيع الجين السائد في موقع معين التعبير عن نفسه إلا بوجود جين منتحٍ في الموقع الآخر»، وتتحور النسبة المندلية إلى 3:13.

مثال (1): في دجاج لونكهورون Long horn، يمنع الجين I تكوين اللون عكس اليله المتنحي، بينما يسمح الجين C بتكوين حبيبات صبغية عكس اليله المتنحي C.

CcIi x CcIi

بيضاء	16/9	C-I-	I-	C-
ملونة قرمزية	3/16	C-ii	ii	
		ccI-	I-	cc
بيضاء	4/16	ccii	ii	

إذن النسبة هي 13 3

بيضاء قرمزية

الجينات المميتة Lethal genes

هي الجينات التي تقتل الكائن الحي قبل الولادة أو قبل وصوله فترة البلوغ الجنسي، ويمكن أن تكون هذه الجينات جينات سائدة مميتة أو جينات متنحية مميتة أو جينات شبه مميتة، وتتحور النسبة المندلية من 1:2:1 إلى 2:1.

1) الجينات السائدة المميتة

يتوفى الكائن الحي قبل الولادة في حالة احتوائه جينات سائدة نقية، فعند تضريب فئران صفر ببعضها البعض، فإن النسل الناتج يتكون من 3/5 صفراء: 3/1 اجوتي، ووجد أن جميع الفئران الصفر هي هجينة، وقد وجدت فعلاً فئران نقية الجين ميتة في رحم الأم قبل الولادة.

P1 Yy X Yy

صفراء صفراء

F1 YY + 2Yy : YY

ميتة في الرحم 1 : 2 : 1

صفراء اجوتي

وفي حالة الطيور المصابة بمرض الزحف Greeper Fowel، فإن هذا المرض يسبب تكون سيقان قصيرة وأجنحة مشوهة بحيث يمنع الطير من السير والطيران، وتعيش الطيور الزاحفة الهجينة ويمكنها التكاثر، ولكن الطيور الزاحفة النقية تتميز بتشوهات كبيرة أكثر من الهجين، وتموت خلال فترة الحضانة (بعد أربعة أيام تقريباً).

P1 C1C2 X C1C2

زاحف هجين زاحف هجين

F1 C1C1 + 2C1C2 + C2C2

زاحف نقي (يموت) زاحف هجين اعتيادي

1 : 2 1

وفي نبات الصويا، يتحكم زوج من الاليات المتعادلة في إنتاج البلاستيدات الخضر، فالجين G1 يتحكم في إنتاج البلاستيدات، بينما الجين المتعادل G2 يقلل إنتاج البلاستيدت، فإذا تم تضريب نبات ثنائي الهجين (ذي أوراق خضر فاتحة) مع نفسه، فإن أفراد الجيل الأول ستحتوي على نباتات خضر داكنة ونباتات خضر ونباتات صفر الأوراق تفتقر إلى البلاستيدات مما يمنعها من الوصول إلى البلوغ.

P1 G1G2 X G1G2

F1 G1 G1 + 2G1 G2 + G2G2

نباتات خضر داكنة | نباتات خضر فاتحة | نباتات صفر تموت قبل البلوغ

1 : 2 1

2) الجينات المتنحية المميتة

يتوفى الكائن الحي قبل الولادة في حالة احتوائه جينات متنحية نقية، فمرض الخلايا المنجلية يحمله الجين المتنحي ss، والذي يعمل على تكوين كريات حمر منجلية الشكل مما يجعلها تتشابك مع بعضها مسببة انغلاق الأوعية الدموية، فضلاً عن سهولة تكسرها، والجين ss يسبب إحلال قاعدة اليوريدين Uracil بدلاً من الادنين Adenine في الشفرة الوراثية، مما يؤدي إلى وجود الحامض الأميني glutanmine في السلسلة الببتيدية، ويموت الجنين الحامل للجينات المتنحية النقية، ولكن الشخص الهجين Ss يستطيع أن يعيش إذا لم يتعرض لنقص الأوكسجين أو الضغط الجوي المنخفض.

P1 Ss X Ss

F1 SS + 2Ss + ss

يموت

1 2 : 1

كما أن مرض شذوذ بلجر Pelger anomaly في الأرانب ينتج عنه تكسر سريع لأنوية كريات الدم البيض، والافراد الحاملة لجينات متنحية يتكون لها هيكل عظمي شديد التشوه، وتموت قبل الولادة أو بعدها مباشرة.

P1		Pp	X	Pp
F1	PP +	2Pp +	PP	
			يموت	
	1 :	2	1	

3) الجينات شبه المميتة

هي الجينات التي تقتل الكائن الحي قبل وصوله مرحلة النضوج الجنسي أو تسبب عجزه عن العمل، مثل مرض «الايبوليا Epolia» الذي يسبب تجعدات خاصة في جلد الإنسان مما يجعل الأطفال يبدون شيوخاً، فضلاً عن إصابتهم بصرع وتخلف عقلي وأورام في القلب والكبد والكلية، والذي يسببه جين متنحي، أو مرض «الأورمة الشبكية» التي يسبب العمى ويحمله جين سائد كذلك، وفي ذبابة الفاكهة، يسبب أحد الجينات المتنحية انعدام العيون مما يمنعها من إيجاد الطعام ومن ثم الموت، وفي أبقار الفريزن يسبب جين متنحي ظاهرة الأصابع الملتحمة مما يمنعها من السير إلا بصعوبة.

مثال: في الإنسان، الجين السائد H يسبب مرض Huntintons chorea والجين A يسبب الأذن الطليقة (Free lobes) بينما الليه المتنحي يسبب الأذن الملتصقة، وفي حالة تزاوج فردين ثنائيي الهجين فإن النسبة تكون مندلية كلاسيكية 9:3:3:1، ثم تصبح 3:1 بعد موت الأفراد حاملي المرض بعد 35 عاماً من ولادتهم.

P1 GhAa x HhAa

H-	A-	9 المرض وأذن طليقة
	aa	3 مرض وأذن ملتصقة
hh	A-	3 المرض وأذن طليقة
	aa	1مرض وأذن ملتصقة

أمثلة

س1 أ-) ما هي الأنماط المظهرية والوراثية لأفراد الجيل الثاني الناتج من تضريب أفراد الجيل الأول ذاتياً والناتجة من تضريب خنزير غينيا أسود بآخر أبيض، علماً أن اللون الأسود سائد على اللون الأبيض.

ب) ما هو احتمال ظهور خنزير غينيا أبيض لون الجلد من تضريب خنازير غينيا سوداء الجلد مع بعضها؟

س2: يسود تكون الذيل القصير الناتج بطفرة وراثية على تكون الذيل الطويل الطبيعي في الفئران، وتنتج أربعة فئران قصيرة الذيل وثلاثة طويلة الذيل في الجيل الأول من تضريب فئران قصيرة الذيل بأخرى طويلة الذيل، وعند تضريب فئران قصيرة الذيل من الجيل الأول مع بعضها تنتج ستة أفراد قصيرة الذيل وثلاثة أفراد طويلة الساق.

فما هي الأنماط الوراثية والمظهرية للجيل الأبوي والجيلين الأول والثاني.

س3 – هل يمكن لطفل نوع دمه O أن يكون له أم من فصيلة الدم A وأب من فصيلة الدم B؟

س4 – يسود اللون الأسود في جلد الأرانب على اللون القهواني (السيبيا) الذي يسود على اللون الكريمي الذي يسود بدوره على اللون الأبيض، فما هي الأنماط المظهرية والوراثية الناتجة من التضريبات الآتية:

أ- أرنب سيبيا (له أب أسود الجلد) مع أرنب أبيض (له أبوان احدهما كريمي والآخر سيبيا).

ب- أرنب أسود الجلد (له أب أبيض) مع أرنب كريمي الجلد (له أبوان قهوائيا لون الجلد).

ج- أرنب أبيض اللون (له أبوان أسودان) مع أرنب أبيض اللون (له أب كريمي).

س5 – ما هي الأنماط المظهرية والوراثية الناتجة من تضريبات الحمام الآتية:

أ- ملون × ملون ⟵ 36 ملون فقط.

ب- ملون × عادي ⟵ 17 ملون + 14 عادي .

جـ- عادي × عادي ← 36 عادي فقط.

د- ملون × ملون ← 28 ملون + 9 عادي.

س6 - ما هي الأنماط المظهرية والوراثية الناتجة من تضريبات الأرانب الآتية:

أ- أسود كامل اللون × سنشلا ← ب- سنشلا × البينو

ج- سنشلا × همالايا ← د- أسود كامل اللون × همالايا

س 7 - الأرجل المريشة في الدجاج صفة غالبة على الأرجل العادية العارية، كما إن صفة العرف البزاليائي (المزدوج) سائدة على العرف المفرد، فما هي الأنماط الوراثية والمظهرية الناتجة من تضريب ديكين (أ،ب) ودجاجتين (ج،د) لها أرجل مريشة وأعراف بزاليائية مع بعضها، علماً أن ناتج تضريب:

ديك أ × دجاجة ج ← نسل مريش الأرجل بزاليائي الأعراف.

ديك أ × دجاجة د ← نسل مريش الأرجل بزاليائي الأعراف.

ديك ب × دجاجة ج ← نسل بزاليائي الأعراف ولكن بعضه بأرجل مريش والبعض الآخر عاري الأرجل.

ديك ب × دجاجة د ← نسل مريش الأرجل ولكن بعضه بزاليائي الأعراف وبعضه مفرد الاعراف.

س 8 - تم تضريب نبات أحمر الأزهار طويل الساق بآخر أبيض الأزهار قصير الساق، مما أدى إلى كون الجيل الأول مكون من نباتات حمر الأزهار طويلة الساق ونباتات حمر الأزهار قصيرة الساق، ونباتات بيض الأزهار طويلة الساق، ونباتات بيض الأزهار قصيرة الساق، فما هي الأنماط المظهرية والوراثية لنباتات الجيل الأول علماً أن صفتي الطول واللون سائدة على صفتي القصر وانعدام اللون.

س 9 - لقح نبات أصفر الثمار بآخر أخضر الثمار، فما هي الأنماط المظهرية والوراثية لنباتات الجيل الثاني الناتجة من تلقيح نباتات الجيل الأول ذاتياً، علماً أن اللون الأصفر سائد على اللون الأخضر؟

س 10- تم تضريب ثور عديم القرون بثلاث بقرات، أعطت الأولى (وهي مقرنة) عجلاً عديم القرون، وأعطت الثانية (وهي مقرنة أيضاً) عجلاً مقرناً، وأعطت الثالثة (وهي عديمة القرون) عجلاً مقرناً، فما هي الأنماط المظهرية والوراثية للأفراد المتزوجة والناتجة، علماً أن صفة انعدام القرون سائدة على وجود القرون في الماشية.

مراجع الفصل الثاني

Baker, B. A. et al, Ann. Rev. Genet., 10 (1976) 53.

Clarke, C. A., Sci, Amer., 219 (1268) 46.

Ebringer, A., New Sci., 79 (1978) 865.

Heed, L. et al, Cell, 28 (1982) 685.

Levitan, M. , Cell, 219 (1968)60.

Pawelek, J. M. and Korner, A. M., Amer. Sci., 70 (1982) 136.

Race, R. R. and Sanger, R., Heredity, 14 (1960) 180.

Reilly, P., J. Hum. Genet., 33 (1981) 1007.

Stern, C., Heredity, 16 (1962) 30.

Thompson, J. S. et al, Science, 152 (1966) 172.

Yoshida, A., Amer. J. Hum. Genet., 34 (1982) 1

Ziegler, I., Adv. Genet., 10 (1961) 349.

Zimmerman, A. M. and Forer, A., Heredity, 18 (1964) 41.

الفصل الثالث

الأليات المتعددة
Multiple Alleles

- مفهوم الألياف المتعددة
- حساب الطرز الوراثية
- الآليات المتعددة في الأرنب
- آليات العقم الذاتي في النبات
- الآليات المتعددة في الانسان
- توارث فصائل الدم
- أنظمة مجاميع الدم الأخرى
- نظام الريس.
- توارث العامل EH
- نظام MNS.
- نظام لويس والمفرز
- نظام كيل
- نظام دوفي
- نظام كيد
- نظام Xg
- نظام C4 المتماثل
- الأنظمة الخاصة..
- بعض الأمراض الوراثية.
- أنواع الهيموغلوبين.
- مرض الخلايا المنجلية
- الثالاسيميا

الفصل الثالث

الآليات المتعددة

Multiple Alletles

مفهوم الآليلات المتعددة

يتكون الجين من تسلسل معين من النيوكليوتايدات، ويكون مسؤولاً عن توارث صفة سائدة معينة، ويتغير هذا التسلسل قليلاً عند حدوث أي طفرة وراثية (كإبدال قاعدة نتروجينية محل أخرى في السلسلة) مما يؤدي إلى جعل الجين نفسه مسؤولاً عن توارث الصفة ولكن بصورة متنحية، ويدعى الجين المطفر في هذه الحالة «اليلاً» للجين السائد، وعند وجود أكثر من تسلسلين (أو شكلين) مختلفين للجين في الكائن الحي، أي عند إشغال ثلاثة جينات أو أكثر لموقع كروموسومي معين في زوج معين من الكروموسومات المتماثلة، فإن هذه الجينات أو الآليلات تدعى «الآليلات المتعددة » "genes Multiple"" ، ولهذا يتم تعريف «الآليلات المتعددة» بأنها: «الجينات التي تشغل موقعاً كروموسومياً معيناً في زوج معين من الكروموسومات المتماثلة، والتي تسيطر على صفة واحدة فقط مسببة تغييراً في النمط الوراثي (وأحياناً الظاهري) للكائن الحي».

يستخدم حرف كبير Capital letter، أو حرف صغير يحمل إشارة موجبة، للدلالة على الآليل الذي يعبر عن الصفة الأصلية السائدة مثل A أو +a، بينما يستخدم حرف صغير، أو حرف صغير عليه اشارة سالبة، للدلالة على الصفة المتنحية مثل a أو -a وتستخدم حروف صغيرة مرفوعة إلى حروف صغيرة مناسبة للدلالة على الصفات متوسطة السيادة مثل a^a و a^c و a^b وهكذا.

حساب الطرق الوراثية

يعتمد عدد الطرز الوراثية الممكنة للكائن الحي ثنائي الكروموسوم على عدد الآليات الموجودة لكل جين، والتي يمكن حسابها اعتماداً على الرمز (ن) الذي يمثل آليلات الجين المتعددة، كما في المعادلة الآتية:

عدد الطرز الوراثية = $\frac{ن (ن + 1)}{2}$

ولا يمكن حساب الطرز المظهرية بصورة دقيقة، لأن الآليات المتعددة متباينة الزيجة تميل -أحياناً- إلى إعطاء نمط ظاهري متوسط، أو إعطاء نمط ظاهري سائد، ولهذا فعدد الأنماط الوراثية قد يساوي عدد الأليلات المتعددة، أو قد يساوي: عدد الأليلات + (عدد الأليلات -1) اعتماداً على الصفة المظهرية ونوع الكائن الحي.

الأليلات المتعددة في ذبابة الفاكهة

يتحكم 12 أليلاً بتركيز صبغة عين ذبابة الفاكهة الحمراء، جميعها تقع على الكروموسوم الثاني، وتتراوح نسبة تركيز الصبغة من 0.36٪ في العين البيضاء إلى 100٪ في العين الحمراء القانية، وتتراوح الألوان من اللون الأحمر القاني في النوع البري من الذباب الذي يسيطر عليه الأليل البري $W+$ إلى اللون المرجاني القرنفلي W^{co}، فالأحمر الدموي القاني W^{b1}، فالوردي الأيوسيني W^{c}، فالأحمر الفاتح W^{ch}، فاللون المشمشي W^{e}، فاللون العسلي W^{h}، فاللون الأزرق الفاتح W^{bf}، فالأزرق المخضر، W^{t}، فاللؤلؤي W^{p}، فالعاجي W^{i} ، وأخيراً اللون الأبيض W ويسود الأليل البري $W+$ سيادة كاملة على جميع الأليلات الأخرى، بينما يتنحى الأليل المسبب للون الأبيض W لكل الأليلات الاخرى، وتسود الأليلات الأخرى على بعضها حسب الصيغة الآتية:

$w^{+} > w^{co} > w^{b1} > w^{ch} > w^{ch} > w^{a} > w^{a} > w^{h} > w^{bf} > w^{t} > w^{P} > w^{i} > w$

co=corl,b1=bloody,e=eosin, ch = cherry, a = apricot, h = honey, bf = buff, t = tinged, p = pearl, i = ivory, w = white

تكون ثلاثة أليلات مسؤولة عن نمو الأهلاب الصغيرة britles small في ذبابة الفاكهة، فالأليل البري SS^{+} يمنع نمو الأهلاب الصغيرة، ولكنه لا يؤثر في نمو الأرجل legs أو قرون الاستشعار Antennae، بينما يسبب الأليل المتنحي SS^{a} نمو الأهلاب الصغيرة، ويؤثر قليلاً في نمو الأرجل وقرون الاستشعار، بينما يسبب الأليل متوسط السيادة ssa نمو أهداب صغيرة مختزلة، ويحور نمو قرون الاستشعار بحيث تبدو شبيهة بالأرجل Aristapedia، وتسود الأليلات على بعضها البعض كما يأتي:

$SS^+ > SS^a > ss$

الأليات المتعددة في الأرنب

يكون لون فرو الأرانب البرية أجوتياً ajouti، والشعرة الأجوتية هي شعرة رمادية أو سوداء تتخللها حزمة صفراء اللون، ويسيطر الجين (أو الأليل) C السائد سيادة تامة على بقية الأليلات على تكون اللون الأجوتي، بينما يسيطر الجين C^{ch} على تكون لون الشنشلا chinchila حيث يكون الشعر رمادي اللون لا تتخلله حزم صفر، إذا كان نقياً (متماثل الأليل)، ويكون اللون الرمادي الفاتح إذا كان هجيناً (متباين الأليل)، بينما يسيطر الجين C^h على تكون لون رمادي في أطراف الجسم التي تكثر فيها الأوعية الدموية الشعرية، مثل اطراف الأرجل والأذنين والذنب وبروز الفم، ولهذا تكون الأرانب الحاملة $C^h C^h$ أو C^hC بيضاء ذات أطراف سود، وتسمى أرانب الهمالايا Himalayan. ويتأثر الجين C^h بدرجة حرارة البيئة، فالجو البارد يحفز الجين على إنتاج اللون الرمادي بغزارة، مما يؤدي إلى أن يبدو أرنب الهمالايا كأرنب الشنشلا، بينما يتحول الفراء الأسود إلى فراء أبيض عند ارتفاع درجة حرارة الجو.

لا يستطيع الجين C تكوين صبغة رمادية، مما يؤدي إلى كون الأرانب بيضاء اللون Albino، وتكون السيادة في هذه الأليلات كما يلي:

$C > C^hC > C^h > C$

ويمثل الجدول الآتي أنماط الأرانب المظهرية:

النمط المظهري	النمط الوراثي
اللون الاجوتي	$CC. CC^{ch}, C^hC, CC$
الشنشلا	$C^{ch} C^{ch}$
الرمادي الفاتح	$C^{ch} C^{ch}$
الهمالايا	C^hC^h, C^hC
الأبيض (الأمهق)	CC

أليلات العقم الذاتي في النبات

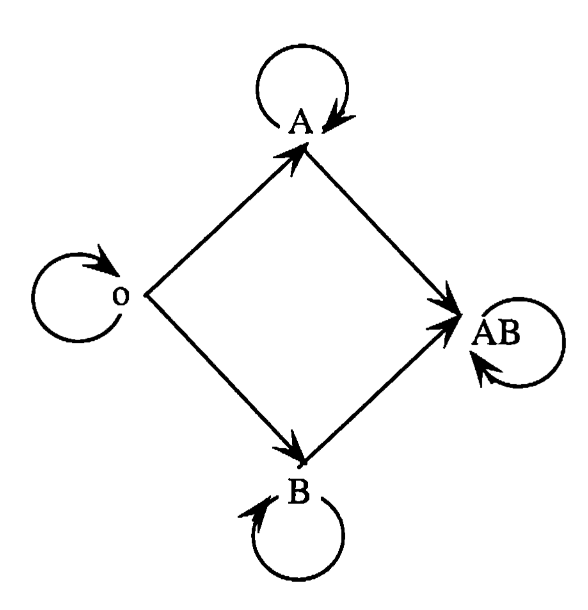
توجد أليلات العقم الذاتي Self-sterility Aelleles في عدد من النباتات مثل التبغ والبرسيم والكرز وغيرها بشكل سلسلة تبدأ من الجين S_1. وتتوزع جينات السلسلة – التي يتم اكتشاف أفراد منها باستمرار – بصورة عشوائية في نباتات النوع الواحد، فحبة اللقاح الحاملة لأليل العقم الذاتي، S_1 لا تستطيع النمو على ميسم الزهرة الحاملة S_1 S_2، ولكنها تستطيع النمو على ميسم الزهرة الحاملة S_4S_5، ولهذا فالأخصاب الناجح في عدد من النباتات يدل على وجود أليل عقم ذاتي في حبة اللقاح يختلف عن أليلات العقم الذاتي الموجودة في النباتات التي يتم إخصابها.

الأليلات المتعددة في الإنسان

«فصائل الدم Blood Groups

أشارت الوثائق البابلية القديمة إلى أقدم عملية نقل دم، حيث تم نقل دم ماعز صحيحة البدن إلى ماعز مريضة مما أدى إلى شفاء الأخيرة، وموربست عملية نقل الدم في العراق القديم واليونان –وإن كانت تجري بصورة عشوائية مع نسبة فشل عالية، إلى أن اكتشف العالم النمساوي كارل لندشتاينر Karl Landsteiner عام 1901 أن سبب الوفاة عند نقل الدم هو حدوث تلازن «تلامق» دموي Haemagglutination ، مما يسبب تكتل الكريات الحمر وانسداد الأوعية الدموية نتيجة لذلك، والسبب يعود إلى احتواء الكريات الحمر على مستضدات (انتيجينات Antigens)، تظهر في بداية تكون دم الجنين وتبقى غير متغيرة حتى موت الإنسان، والمستضدات هي جزيئات بروتينية، لكل نوع منها شكل معين وموضع محدد على غشاء الكرية الحمراء. وهذا الشكل يكون مسؤولاً عن تعيين شكل الجسم المضاد (antibody) له، بحيث يكون الأخير متمماً في شكله لشكل المستضد، وهذا يؤدي إلى عدم تفاعل مستضد إلا مع الجسم المضاد له فقط، ويحتوي بلازما الدم على أجسام مضادة لجميع المستضدات عدا تلك الموجودة في كريات الدم الحمر السابحة في تلك البلازما، وقد اكتشف لندشتاينر وجود نوعين من المستضدات الواقعة على كريات الدم الحمر، وهي A و B (وتحتوي بلازما دمها أجساماً مضادة من نوع A) أو تحمل المستضدين A و B معاً (فتكون

بلازمـا الدم خـالية من الأجسـام المضـادة)، وهناك كـريات حـمـر لا تحـمل أي نوع من المستضدات على سطحها، وتحوي بلازما دمها أجساماً مضادة من نوعي A و B، ولهذا أصبح في الإمكان تصنيف الدم إلى أربع فصائل هي A و B و AB و O، وقد ساعد هذا التصنيف في نجاح عمليات نقل الدم من إنسان لآخر، فالفرد من مجموعة A أو B يستطيع تقبل استلام دم من أفراد مجموعته ومن أفراد مجموعة O، والفرد من مجموعة AB يستطيع تقبل دم من أفراد الفصائل الأربع ولكنه لا يستطيع إعطاء دم إلا لأفراد فصيلته، بينما الفرد من مجموعة O يتقبل الدم من أفراد مجموعته فقط، ويستطيع إعطاء دم لأفراد الفصائل الأخرى، كما هو موضح في المخطط الآتي، مع مراعاة وجود عامل Rh الذي سيتم شرحه فيما بعد:



جدول 3-1 العلاقة بين الأنماط الوراثية لنظام الدم ABO

اليلات الأب	اليلات الأم	الجيل الناتج
I^AI^A	I^AI^A	I^AI^A
I^AI^A	I^AI^O	I^AI^A , I^AI^O
I^AI^O	I^AI^O	I^AI^A , I^AI^O
I^AI^O	I^AI^O	I^AI^A , 2I^AI^O,I^OI^O
I^AI^A	I^BI^B	I^AI^B
I^AI^A	I^BI^O	I^AI^B, I^AI^O
I^AI^O	I^BI^O	I^AI^B, I^AI^O, I^BI^O, I^OI^O
I^AI^A	I^AI^B	I^AI^A, I^AI^B
I^AI^O	I^AI^B	I^AI^A, I^AI^B, I^AI^O, I^BI^O
I^AI^A	I^OI^O	I^AI^O
I^AI^O	I^OI^O	I^AI^O , I^OI^O
I^BI^B	I^AI^A	I^AI^B
I^BI^B	I^AI^O	I^AI^B, I^BI^O
I^BI^O	I^AI^A	I^AI^B, I^AI^O
I^BI^O	I^AI^O	I^AI^B, I^AI^O,I^BI^O, I^OI^O
I^BI^B	I^BI^B	I^BI^B
I^BI^B	I^BI^O	I^BI^B, I^BI^O
I^BI^O,	I^BI^O,	I^BI^B, 2I^AI^O, I^BI^O,
I^BI^B	I^AI^B	I^AI^B, I^BI^B
I^BI^O	I^AI^B	I^AI^B, I^AI^O,BI^B,I^OI^O
I^BI^B	I^OI^O	I^BI^O
I^BI^O	I^OI^O	I^BI^O, I^OI^O

الجيل الناتج	اليلات الأم	اليلات الأب
I^AI^A ، I^AI^B	I^AI^A	I^AI^B
I^AI^A ، I^AI^O، I^AI^B، I^BI^O	I^AI^O	I^AI^B
I^AI^B ، I^BI^B	I^BI^B	I^AI^B
I^AI^A ، I^AI^O، I^BI^O ، I^BI^B	I^BI^O	I^AI^B
I^AI^B	I^AI^B	I^AI^B
I^AI^O، I^BI^O	I^OI^O	I^AI^B
I^AI^O	I^AI^A	I^OI^O
I^AI^O، I^OI^O	I^AI^O	I^OI^O
I^BI^O	I^BI^B	I^OI^O
I^BI^O ، I^OI^O	I^BI^O	I^OI^O
I^AI^O،I^BI^O	I^AI^B	I^OI^O
I^OI^O	I^OI^O	I^OI^O

توارث فصائل الدم:

اهتم علماء الوراثة وبعض المختصين في حقول الطب بدراسة وراثة الدم لأهميتها في عمليات نقل الدم، وأدت هذه الدراسة إلى اكتشاف مستضدات جديدة في دم الإنسان -كما سيتم تبيانه فيما بعد- مما ساعد وسيساعد علم الوراثة في تعيين وراثة الأجناس البشرية المختلفة من حيث تكرار توزيع مجاميع الدم المختلفة. وقد افترض العلماء وجود ثلاثة أليلات مختلفة تقع على كروموسوم جسمي هي I^A, I^B, I^O وتكون السيادة متكافئة بين الأليلين I^B, I^A، وكلاهما يسود على الأليل I^O، وبما إن كل إنسان يحمل أليلين لوراثة الصفة أحدهما من الأب والآخر من الأم، فالفرد الذي يحمل فصيلة الدم A قد يكون AA (نقياً سائداً) أو AO (هجيناً سائداً)، ولكن الفرد الحامل للفصيلة AB يكون هجيناً سائداً، بينما الفرد الحامل للفصيلة O يكون نقياً متنحياً، والجدول (3-1) يوضح كيفية تكون الأنماط الوراثية لمجاميع الدم الأربع، وقد اكتشف العلماء -بعد ذلك- أن فصيلة الدم A يمكن

تصنيفها إلى أربع مجموعات هي A1 , A2, A3, A4 ولكن نقل الدم بين هذه المجموعات لا يؤثر في صحة الفرد، لأن بلازما دم A2 تحتوي على 2٪ فقط من الأجسام المضادة لـ A1، بينما لا تحتوي بلازما دم A1 , A3, A4, على أجسام مضادة لـ A2، كما أن فصيلة الدم B تحوي ثلاث مجموعات (B1, B2, B3) ولكن هذه المجاميع غير مهمة في نقل الدم، إلا أنها مهمة في حالات شرعية معينة.

انظمة مجاميع الدم الأخرى Other Blood Groups System:

يحتوي دم الإنسان أنظمة مجاميع دم أخرى، وبعضها لها أهمية طبية كبيرة مثل مجموعة Rh، بينما لمجاميع أخرى أهمية وراثية فقط، وبعض المجاميع الدموية منتشر بصورة كبيرة، بينما هناك مجاميع تقتصر على عائلة واحدة في العالم، وتتم وراثة هذه المجموعات من خلال الجينات الجسمية qutosomal Chromosomes عدا مجموعة Xg التي يتحكم في وراثتها الكروموسوم الجنسي الذكري، ويبين الجدول (3-2) معظم مجاميع الدم المكتشفة.

نظام الريسيس The Rh System Rh:

اكتشف هذا النظام من قبل العالمين لندشتاينر وفاينر عام 1940، عندما قاما بحقن جسم أحد الأرانب بدم أحد أنواع القرود المسمى «ريسيس Rhesuh»، فوجدا أن دم الأرنب يكون أجساماً مضادة للدم المحقون، وقد لوحظ تكون مثل هذه الأجسام المضادة في الإنسان، عند حقنه بدم قرد ريسيس، وبنسب مختلفة، فقد تكونت الأجسام المضادة لدى 85٪ من سكان مدينة نيويورك من البيض، مما سبب تكتل كريات الدم الحمر لديهم، بينما لم تتكون مثل هذه الأجسام لدى 15٪ من سكان المدينة البيض، ولم يحدث أي تكتل دموي. ويعني ذلك أن الكريات الحمر في المجموعة الأولى تحمل مستضد «إنتيجين» Rh الذي يحفز على تكوين أجسام مضادة، بينما لا تحمل الفئة الثانية مستضد Rh في كرياتها الحمر، ولهذا يمكن تسمية أفراد المجموعة الأولى بأنهم موجبو الريسيس +Rh، وبأن أفراد الفئة الثانية سالبو الريسيس -Rh.

اكتشف ليفين Levine عام 1941 بأن طفلاً واحداً من كل خمسمائة طفل يموتون عند الولادة، يحتوي دم أمهاتهم على أجسام مضادة بصورة مركزة نسبياً، ودلت الأبحاث -بعد

ذلك– على أن الأمـهات يـحـملن -Rh، بينما يـحمل الآباء +Rh، ولـهذا فـعند زواج رجل عنده +Rh بامرأة تحمل -Rh. فاحتمال ولادة طفل يحمل +Rh هو 50٪. وفي مثل هذه الحالة، فإن كريات الدم الحمر عند الطفل تحفز دم الأم على إنتاج أجسام مضادة ضدها، عند امتزاج دم الأم ودم الطفل عبر المشيمة، ثم تعمل هذه الأجسام على تكتل كريات الدم الحمر في الطفل -إذا عبرت داخل جسم الطفل من خلال المشيمة – مما يسبب له مرض «تحلل الدم الجنيني Fetal Erythroblastosis» الذي يؤدي إلى فـقـر دم حـاد. ومن المحـتـمل أن تتم ولادة الطفل الموجب الريسيس الأول بدون مضاعفات –من أم سالبة الريسيس –، وذلك بسبب عدم وصول الأجسام المضادة في دم الأم إلى المستوى الذي يسبب قتل الجنين، ولكن احتمال الإجهاض في حملها الثاني –وإذا كان الطفل موجب الريسيس أيضاً– كبيراً جداً، علماً أنه يمكن إنقاذ الطفل في كثير من الحالات بتوفير عناية طبية وتقنية حديثة من خلال سحب بعض دم الطفل وإعطائه دماً جديداً لا يحتوي أجساماً مضادة، علماً أن عملية الإجهاض قد تحدث قبل ولادة الطفل في حالة وصول الأجسام المضادة في دم الطفل إلى حد كبير.

في حالة زواج رجل يحمل -Rh من إمرأة تحمل -Rh، فإن الطفل سواء كان +Rh أو -Rh سيولد بصورة طبيعية دون تكون أجسام مضادة ضده.

جدول (3-2): انظمة الدم في الإنسان

النظام	سنة الاكتشاف	النظام
ABO	1900	له أهمية طبية كبيرة
MNS	1927	له أهمية طبية قليلة. دال هام للأجناس البشرية
P	1927	نظام خاص
(Se) Secretor	1930	يوجد في الإفرازات وله علاقة بـ ABO
Rh	1940	له أهمية طبية كبيرة
(Lu) Lutheran	1945	أول نظام اكتشف في الكروموسومات الجسمية
(K) Kell	1946	له أهمية طبية قليلة
(Le) Lewis	1946	له علاقة بنظام ABO، يوجد في اللعاب

النظام	سنة الاكتشاف	النظام
(Fy) Duffy	1950	له علاقة بمرض الملاريا
Kidd	1951	له أهمية طبية قليلة
(Di) Diego	1955	علامة دالة للأجناس الشرقية المغولية
(Yt) Cartwright	1956	نظام خاص
Auberger	1961	نظام خاص
Xg	1962	مرتبط بالكروموسومات الجنسية
(Do) Dombrock	1965	نظام خاص
(Co) Colton	1967	نظام خاص
Sid	1967	نظام خاص
Scianna	1974	نظام خاص
Comlement C4	1974-1967	بعد تنشيط المماثل، ثم اكتشاف انتيجين C4 في الكريات الحمر
(Wr) Wright	1976	نظام عائلي فردي

وارث العامل Rh:

تقع الجينات المسؤولة عن توارث Rh على الكروموسوم الجسمي الأول في الإنسان، واقترح العالمان فيشر وريش Fisher and Race توارث العامل Rh عن طريق ثلاثة جينات، لكل منها أليلان، واقعة على الكروموسوم الأول بحيث تتكون «معقد جيني Gene Complex» والأليلات هي C, D, E, c, d, e، والشخص السالب الريسيس يحمل أليلات متنحية ccddee بينما تكون إحدى الأليلات متفوقة في موجب الريسيس مثل Cc dd ee أو cc Dd ee أو cc dd Ee.

اقترح العالم فاينر توارث العامل Rh من خلال سيطرة ثماني أليلات متعددة في موقع واحد هي:

R^Z , R^1, R^2, R^O, r^1, r^{11}, r^v, r

ويكون الشخص سالب الريسيس عندما يحمل rr، وموجبه عندما يحمل إحدى الأليلات السبع الأخرى، ويفضل الكثير من الباحثين استعمال نظرية فيشر لسهولتها، وإن كان بعض الباحثين يعتقد بانعدام الأليلات، وإنما هو أليل واحد له عدد من المواقع يتراوح بين ثلاثة إلى ثمانية مواقع، ويبين الجدول (3-3) فرضيات توارث العامل Rh.

جدول (3-3) فرضيات توارث العامل R ونسبته في قارات الأرض

فرضية فيشر وريس (ثلاثة جينات)	فرضية فاينر (جين واحد)	العامل Rh	نسبة العامل التقريبية٪ في أوروبا	أفريقيا	آسيا
DCe	R^1	+	45	10	55
dCe	r	-	37	15	10
DcE	R^2	+	14	10	35
Dce	R^o	+	0.02	60	نادر
dcE	r^{11}	+	0.01	نادر	نادر
dCe	r^1	+	0.01	نادر	نادر
DCE	R^z	+	نادر	نادر	نادر
dCED	r^v	+	نادر	نادر	نادر

نظام The MNS System MNS:

اكتشف هذا النظام من قبل العالمين لندشتاينر وليفين عام 1927، عندما قاما بحقن دم إنسان في جسم أرانب، ووجدا أن دم الأرنب يكون أجساماً مضادة من نوع خاص ضد هذا الدم. وقد اكتشفا بعد بحث متواصل بأن الكريات الحمر في دم الإنسان تحمل على سطحها مستضد M أو N، ولكن لا توجد في دم الإنسان أجسام مضادة لها، ولهذا لا تؤثر هذه المستضدات عند نقل دم الإنسان، وتتم وراثة هذا النظام من خلال أليلين للجين نفسه لهما سيادة مشتركة، وقد تم اكتشاف نظام فرعي عام 1947 مرتبط بنظام MN هو نظام Ss، الذي يتحكم به جين واحد ذو أليلين أحدهما سائد والآخر متنحي، ويسود الاعتقاد بأن الجين Ss مرتبط ارتباطاً معقداً مع الجين MN، وتتم وراثتهما معاً، ولهذا تم دمج النظامين تحت اسم نظام MNS، والإنسان الحامل للنظام قد يكون:

MMSS, MMSs, MMss

MNSS, MNSs, MNss

MNSs, NNSs, NNss

نظامي لويس والمفرز The Lewis and Secretor System:

يوجد هذان النظامان في سوائل الجسم خاصة اللعاب والبلازما، وهناك نوعان من من المستضدات لنظام Lewis هما Lea، Leb، ومستضدان لنظام Secretor هما SeSe و Sese، وتقوم كريات الدم الحمر السابحة في البلازما بامتصاص هذه المستضدات داخلها، حيث تحفز -من خلال نظام معقد- على تكوين الأجسام المضادة A و B المستعملة في نظام ABO ، فوجود أحد هذين النظامين (أو كلاهما) في دم الإنسان، يساعد في سرعة تكون الأجسام المضادة A أو B، رغم أن هذه الأجسام لا تعمل ضد هذين النظامين.

نظام لوثران The Lutheran System:

ترجع أهميـة هذا النظام إلى اكتشاف أول ظاهرة عبور Crossingover في الكروموسوم 19 في الإنسان والمسؤول عن توريث هذا النظام، وللنظام مستضدات يورثان من قبل أليلان متكافئي السيادة هما Lu^a و Lu^b مما يؤدي إلى تكوين ثلاثة أنماط وراثية هي $Lu^a Lu^a, Lu^aLu^b, Lu^bLu^b$.

نظام كيل The Kell System:

توجد سبعة أليلات غير متكافئة السيادة مسؤولة عن تكوين مستضدات هذا النظام هي: $k, kp^a, Kp^b, K^o, K, J^{sa}, J^{ab}$

ووجود الأليل K سيؤدي إلى تكوين أجسام مضادة ضده، مما يؤثر على عملية نقل الدم، ولكن -لحسن الحظ- فإن هذا الأليل لا يوجد في 90٪ من سكان الكرة الأرضية، كما تقل فعالية الأجسام المضادة له في الـ 10٪ الباقية إذا كان نقل الدم قد تم بصورة صحيحة بين مجموعات الدم المشكلة لنظام ABO.

نظام دوفي The Duffy System:

تقع الأليلات الثلاث (Fya, Fyb, Fy) على الكروموسوم الأول في الإنسان، مما يؤدي إلى تكوين مستضدات على كريات الدم الحمراء تشجع طفيلي الملاريا على اختراق هذه

الكريات. وقد لوحظ أن دم 90٪ من السود سكان أفريقيا الوسطى والغربية يحتوي الأليل FyFy ، مما يمنع تكون مستضدات النظام فيه، ويمنح السكان مناعة دائمية ضد مرض الملاريا، ولا يوجد الأليل FyFy في دم الإنسان الأبيض، كما تم اكتشاف حدوث مضاعفات عند نقل دم رجل أسود يحتوي FyFy إلى رجل أبيض يحمل +Rh ، ويحتوي جسمه مستضدات Fy^a أو Fy^b.

نظام كيد The Kidd System:

تتم وراثة النظام بواسطة ثلاثة أليلات(Jka, Jkb, Jk) وتقع المستضدات على سطح الكريات الحمر، وتحدث مضاعفات عند نقل دم موجب النظام إلى شخص سالب النظام لدى نصف بالمائة (0.5٪) من سكان الكرة الأرضية.

نظام دييغو The Diego (Di) System:

ينتشر هذا النظام لدى أفراد الجنس المغولي فقط، وتتحكم فيه ثلاثة أليلات (Die, Di^b , Di)، وتحدث مضاعفات عند نقل دم شخص موجب النظام إلى شخص سالب النظام في حالة عدم التقيد بنقل الدم حسب نظام ABO.

نظام The Xg System:

يتم توارث النظام بواسطة أليل واحد Xg^a على الكروموسوم الجنسي الأنثوي، ولهذا يتم استعمال النظام لتتبع وراثة الأجيال.

نظام C4 التماثل The Complement C4 System:

نظام C4 المتماثل Complement هو نظام هرموني معقد يبدأ بالعمل عند حدوث تفاعل المستضدات مع الأجسام المضادة عند نقل الدم، وقد تم اكتشافه عام 1967 ، وتسيطر على النظام مجموعة من البروتينات المنظمة، ولكن في عام 1974، تم اكتشاف وجود مستضد على الكرية الحمراء، أطلق عليه C4 يتحكم -أيضاً- في السيطرة على هذا النظام، ولهذا تم اعتبار النظام من أنظمة الدم.

الأنظمة الخاصة The Private System:

هناك مجموعة كبيرة من الأنظمة الخاصة والتي تم اكتشافها منذ عام 1950، ويضاف نظام جديد إليها بين فترة وأخرى، وبعض الأنظمة مقتصر على مجموعة بشرية محددة في منطقة جغرافية معينة (مثل القرية أو المدينة)، والبعض الآخر مقتصر على عائلة واحدة فقط، وحسب ما هو موضح أدناه.

النظام	الأليلات
كارترايت Cartwright	Yt^a , Yt^b , Yt
أوبرجير Auberger	Au^a
دوميبروك Dombrock	Do^a , Do^b
كولتن Colton	Co^a , Ca^b
سيد Sid	Sd^a
سكانيا Scianna	Sc^a
رايت Wright	Wr^a , Wr^b
بومباي Bombay (H)	HH , Hh , hh
أي Ii	نظام معقد جداً
بي P	P , P^{ka} , P

بعض الأمراض الوراثية

انواع الهيموغلوبين Haemoglobin variants

الهيموغلوبين هو البروتين الناقل للأوكسجين في الدم، ومن أهم مكونات الكرية الحمراء، ويتكون في الإنسان البالغ من أربع سلاسل ببتدية، اثنتان من نوع ألفا واثنتان من نوع بيتا β ، وتحيط كل سلسلة بمجموعة «هيم Haem group».

هناك عدة أنواع غير طبيعية من الهيموغلوبين، تتسبب نتيجة تكونها في عدد من الأمراض الوراثية، أهمها «أنيميا الخلايا المنجلية» و «الثالسيميا»، وجميع هذه الأمراض تحدث نتيجة «طفرة نقطية Point mutation» «لأحد» الجينات التركيبية Structural genes المسؤولة عن تكون سلسلة الأحماض الأمينية في أحد السلاسل الاربع المكونة لجزيئة الهيموغلوبين. وتؤدي الأنواع غير الطبيعية للهيموغلوبين إلى زيادة أو تقليل كمية أوكسجين الدم، أو جعل الجزيئة البروتينية غير ثابتة، وفي حالات نادرة مميتة، إبقاء ذرة الحديد Fe ثلاثية التكافؤ (حديديك) بدلاً من ثنائية التكافؤ (حديدوز)، مما يمنعها من الاتحاد بالأوكسجين، وهذا يؤدي إلى موت الجنين أثناء أو قبل الولادة.

مرض الخلايا المنجلية Skickle-cell Disease

تنتشر الخلايا المنجلية أو «أنيميا الخلايا المنجلية Sickle-cellanemia» في وسط وغرب أفريقيا ومنطقة البحر الأبيض المتوسط وبعض أجزاء الهند والخليج العربي، وتبدو الكريات الحمر طبيعية الشكل لدى حاملي المرض carriers – ولكنها تصبح منجلية الشكل عند انخفاض ضغط أوكسجين الدم نتيجة التعب أو الارهاق أو الارتفاع في الجو (الطيران)، مما يؤدي إلى أنيميا حادة وآلام شديدة في العضلات والعظام، وتأثر أو التهاب الكبد والطحال والرئة، ويكون عمر الكرية الحمراء أقل من 120 يوماً، وتكون الكريات الحمر بشكل منجلي أو عصا غير منتظمة في الأفراد المصابين بالمرض.

يدعى هيموغلوبين الخلايا المنجلية HbS، ويمكن تمييزه بسهولة عن هيموغلوبين البالغ الطبيعي HbA من خلال استعمال جهاز الترحيل الكهربائي electrophoresis، وقد تم اكتشاف أن دم حاملي المرض يحوي خليطاً من HbA و HbS، وقد أثبتت الأبحاث الحديثة أن

الاختلاف بين HbA و HbS يكمن في أحد الأحماض الأمينية في سلسلة B، وهو الحامض الأميني السادس، والذي يدعى «حامض الكلوتامك Glutamic acid» من مجموع 146 حامضاً أمينياً في السلسلة، والذي يستبدل في HbS بحامض أميني آخر هو «الفالين Valine»، كما يلي:

HbA: H_2N - Val - His - Leu - Thr - Pro - Glu - Glu - Lys

HbS: H_2n - Val - His - Leu - Thr - Pro - Val - Glu - Lys

واستبدال Glu بـ Val يؤدي إلى تغير الشحنة الكهربائية للبروتين مما يؤدي إلى تغير القدرة الحركية للجزيئة، ولهذا يمكن فصل الاثنين (HbA و HbS) في جهاز الترحيل الكهربائي.

يتطلب إبدال حامض أميني بآخر إبدال الشفرة الثلاثية Triple code المحمولة على ر ن أ، والشفرة الثلاثية لحامض الكلوتاميك هي(GUA أو GAG)، بينما الشفرة الثلاثية للفالين هي (GUA أو GUU أو GUG أو GUC)، معنى ذلك أن إبدال حامض الكلوتاميك بالفالين يتطلب إبدال القاعدة النتروجينية أدنين (A) Adenine) بقاعدة أخرى هي يوراسيل (Uracil (U) في منتصف الشفرة الثلاثية، وهذا يتطلب حدوث طفرة نقطية فقط في د ن أ (DNA).

لقد تم حديثاً اكتشاف ما لا يقل عن 150 تنوعاً في سلسلة B، وهذا التنويع يحدث أيضاً نتيجة طفرات نقطية تغير أحد الأحماض الأمينية في السلسلة (وليس فقط في الموقع السادس)، ولكن أهم هذه الأنواع المكتشفة حديثاً هو HbC الذي يحوي الحامض الأميني «اللايسين Lys، Lysine» بدلاً من حامض الكلوتاميك في الموقع السادس أيضاً، علماً أن شفرة اللايسين هي (AAA أو AAG)، فالطفرة النقطية تستبدل الكوانين Guanineبالأدنين Adenine في بداية الشفرة الثلاثية.

يتم نقل المرض من الآباء والأمهات الحاملي للمرض (Ss) إلى الأجيال التالية، ويموت الطفل (قبل أو أثناء الولادة) الحامل لجنسين متنحيين (ss)، ولكن إذا كان الطفل هجين الكروموسوم (Ss) ،فإن أعراض المرض لن تظهر عليه إلا في حالات انخفاض ضغط الأوكسجين في دمه، ويبدو هذا الامر غريباً ومضاداً لقانوني التطور والانتخاب الطبيعي،

لأن معظم آثار الجينات المتنحية تبقى كامنة حسب مبادئ مندل الوراثية، ولكن وجود المرض يساعد - في الواقع- التطور والانتخاب الطبيعي، فمناطق انتشار المرض هي المناطق الذي يتركز فيها مرض الملاريا، والذي ينقله الطفيلي الابتدائي «بلاسموديوم Plasmodium»والذي يقضي معظم دورة حياته داخل الكرية الحمراء، وقد وجد العلماء أن حاملي المرض (Ss) لا يصابون بمرض الملاريا ولديهم مناعة طبيعية منه، بينما الأفراد السليمون (SS) يصابون بالمرض، فوجود المرض (الخلايا المنجلية) هو وقاية طبيعية من مرض الملاريا.

لا يوجد علاج لهذا المرض، ويمكن القضاء عليه فقط من خلال منع العوائل الحاملة للمرض من التزاوج مع بعضها، كما يجب منع حاملي المرض من مزاولة ألعاب رياضية مرهقة أو السفر بالطائرات لمنع ظهور أعراض المرض لديهم.

الثالاسيميا Thalassemia

تعني كلمة «ثالاسا Thallasa، «البحر» بالإغريقية، وذلك لاكتشاف المرض في منطقة البحر الأبيض المتوسط، وإن وجدت أعراضه -فيما بعد- لدى معظم شعوب العالم، ويتجاوز عدد حاملي المرض الثلاثين مليوناً في الولايات المتحدة وكندا. والواقع أن الثالاسيميا هي مجموعة أمراض وراثية تحدث نتيجة تحور سلسلتي أو B (أو إحداهما) مما يؤدي إلى تحطم كريات الدم الحمرقبل البلوغ داخل نخاع العظم، أو تحطمها داخل الطحال قبل إكمال دورة حياتها (120) يوماً، وحدة المرض ونوعه تختلف من فرد لآخر اعتماداً على نوع التفاعلات الجينية المتداخلة والمسببة للمرض، وإن كان يمكن تقسيم المرض إلى نوعين:

1) النوع الناتج من تحور سلسلة ألفا ، ويسمى «الثالاسيميا غير الحادة Minor Thalassemia».

2) النوع الناتج من تحور سلسلة بيتا β ، ويسمى «الثالاسيميا الحادة Major Thalassemia».

ثالسيميا ألفا The Alpha Thalassemia

تقوم أربعة جينات بتكوين سلسلتي ألفا لجزيئة الهيموغلوبين، مما يعني قيام كل جين بتكوين 25٪ من السلسلتين، ويمكن رؤية العلاقة بين الجينات وسلاسل ألفا والحالة المرضية

في الجدول (3–4).

يحمل آباء أطفال الحالة المميتة (انعدام سلسلتي ألفا) سلسلة ألفا واحدة (5٪) ويشكون –عادة– من أنيميا خفيفة وزيادة طفيفة في كريات الدم الحمراء.

جدول (3–4) العلاقة بين الجينات المكونة لسلاسل الفا والحالة المرضية

الجين	إنتاج سلسلة ألفا(٪)	الحالة المرضية للفرد
α α / α α	100	طبيعي
α α / α–	75	حامل صامت للمرض
α– / α–	50	حامل عضال للمرض، يصاب بأنيميا خفيفة
(α α / –)		وزيادة طفيفة في كريات الدم الحمراء
α– / —	25	مصاب بالمرض، أنيميا حادة
α– / —	0	مميت للأجنة في الشهور الأولى من الحمل.

ثالاسيميا بيتا The Beta Thalassemia

يحدث المرض نتيجة حدوث طفرات حادة في جين بيتا المسؤول عن تكوين سلسلتي بيتا في جزيئة الهيموغلوبين، وهناك أكثر من 30 طفرة وراثية للجين، ولهذا يمكن تشبيه جينات B الطافرة بالأليلات المتعددة التي يسود بعضها على البعض الآخر، والشخص الهجين الحامل للمرض قد يحتوي أليلين لجين B مختلفين عن بعضها، وتظهر أعراض المرض بشكل أنيميا خفيفة أو التهاب في الكبد أو الطحال على بعض الأفراد الحاملين للمرض (فرد هجين) وبعد سن البلوغ بسنوات (30 - 50 سنة)، ولكن الطفل المصاب بمرض ثالاسيميا بيتا، أو الثالاسيميا الحادة، يحمل «جينين متنحيين». وتظهر أعراض المرض على الطفل بعد الولادة، عندما تحل سلسلتي بيتا بدلاً من سلسلتي كاما الموجودة في دم الأجنة، وعندئذ سيحتاج

الطفل إلى نقل دم مستمر، كل 10-20 يوماً، مع عناية طبية فائقة، ويستمر نقل الدم مدى الحياة، علماً أن كمية الدم التي يحتاجها الفرد المصاب بالمرض تزداد مع زيادة حجم الجسم، ولهذا لا يعيش معظم الأطفال المصابين بالمرض إلى سن البلوغ، كما أن قيام نخاع العظم بإفراز كميات كبيرة من كريات الدم الحمراء سيجعل عظام الطفل تتضخم مما يسبب تشوهات في الوجه والجمجمة على الأخص.

لا يوجد علاج لأمراض الثالاسيميا - سوى نقل الدم-، ويكن القضاء عليه من خلال منع التزاوج بين العوائل الحاملة للمرض.

مراجع الفصل الثالث

Dausset, J., Science, 213 (1981) 1469.

Foster, M., Adv. Genet,. 13 (1965) 311.

Klein, J. et al., Nature, 291 (1981) 455.

McDovitt, H.O. and Bodmer, W.f., Lancet, 1 (1974) 1269.

Nolt, D. J., Heredity, 13 (1959) 233.

Ploegh, H. L. et al. Cell, 24 (1981) 287.

Ryder, L. P. et al, Annu. Rev. Genet., 15 (1981) 169.

Snell, G. D., Science, 213 (1981) 172.

Torrey, J.G., Amer. Sci., 73 (1985) 354.

Weinberg. R. A., Sci. Amer., 253 (1985) 48.

الفصل الرابع

وراثة الجنس
Sex Genetics

- أهمية الجنس
- نظم تعيين الجنس
- تعيين الجنس بكروموسوم الجنس
- تعيين الجنس بمجموعة كروموسومات
- تعيين الجنس بجينات مفردة
- تعيين الجنس بواسطة البيئة
- الأشكال الخلطية جنسياً
- الارتباط بالجنس في ذبابة الفاكهة.
- الارتباط بالجنس في الإنسان
- الارتباط بالجنس في الكائنات الأخرى.
- الجينات المحددة بالجنس

الفصل الرابع

وراثة الجنس

Sex Genetics

أهمية الجنس:

يميز الكثير من الأفراد الكائنات الحية على أساس الذكور والإناث فقط عند حديثهم عن الجنس، إلا أن الكثير من الكائنات الحية لا تشتمل على طرازين وراثين (ذكور وإناث) فقط، فبعض الرتب السفلى في المملكة الحيوانية والنباتية تحوي عدداً من الطرز الوراثية، فالبراميسيوم -مثلاً- يحوي ثماني طرز وراثية -في الأقل- لا يمكن لأي منها التزاوج مع نظيره. ولكن معظم الكائنات الراقية تحوي طرازين وراثيين، وتسمى النباتات الحاملة لأعضاء ذكرية وأنثوية (أحادية المسكن)، بينما تسمى تلك الحاملة لأعضاء ذكرية أو أنثوية (ثنائية المسكن)، وتسمى الحيوانات التي تحوي الأعضاء الذكرية والأنثوية (خنثى أو هرمافرودايت Hermaphordite)، وتسمى تلك الحاوية على أعضاء ذكرية أو أنثوية (ذكر أو أنثى). ومهما كان عدد الطرز الوراثية في الكائن الحي، فإن أهمية الجنس تكمن في كونه الوسيلة الوحيدة التي يمكن بها للكائن الحي التكاثر لتكوين طرز وراثية مشابهة أو مختلفة عن الطراز الوراثي الأصلي نتيجة التأثير البيئي، وعمليات الانتخاب الطبيعي، والطفرات، وغيرها من العوامل المؤثرة على الوراثة.

نظم تعيين الجنس Sex Determination Mechanism

يمكن تصنيف النظم التي يحدد بها الجنس إلى:

1) نظام تعيين الجنس بكروموسوم الجنس:

هناك ثلاثة نظم مختلفة هي:

أ- نظام XX-XY

يتعين جنس اللبائن مثل الإنسان وغيره من اللبائن، وجنس بعض الحشرات كذبابة الفاكهة Drosophila وبعض النباتات بزوج من الكروموسومات الجنسية (التي تحوي عدداً

من الجينات لا يعرف عددها بالضبط في الكائنات الراقية) وهما كروموسوم X الأنثوي وكروموسوم Y الذكري الذي يكون أصغر بكثير من كروموسوم X. والذكر قد يكون نقياً YY أو هجيناً XY والأنثى تكون نقية دائماً XX.

ب- نظام XX - XO

تم اكتشاف هذا النظام في الجراد، ثم في بعض رتب نصفية الأجنحة، وبعض المفصليات، ويحتوي الكائن الحي على زوج من الكروموسومات احدها كروموسوم X والآخر كروموسوم خال من الجينات تماماً أطلق عليه اسم كروموسوم O، وتكون الإناث XX والذكور XO.

في بعض الحالات النادرة، كما في حالة الرتبة الحشرية المسماة «فيوميا Fumea» تكون الإناث XO والذكور XX.

ج- نظام ZZ - ZW

يوجد هذا النظام في بعض أنواع الطيور والأسماك وبعض الحشرات كالفراشات والعث، وقد أطلقت عليه في البداية تسمية «نظام SY - XX»، ثم تم تبديل الاسم إلى نظام ZZ - ZW منعاً للالتباس، وفي هذا النظام، تكون الإناث هجينة الكروموسومات ZW والذكور نقية الكروموسومات ZZ.

2) تعين الجنس بمجموعة كروموسومات

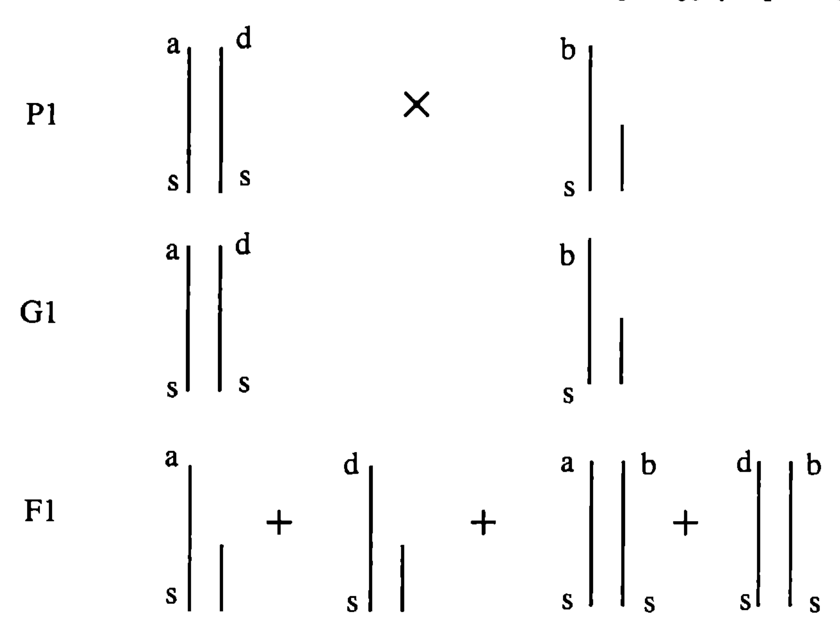
تنشأ ذكور النحل والنمل والزنابير (وغيرها من رتبة غشائية الأجنحة) بالتوالد العذري وبدون إخصاب، بينما تنشأ إناثها من بيوض مخصبة، ولهذا تحوي الذكور 16 كروموسوماً (يتم تكون الكميتات بالانقسام الاعتيادي وينعدم الانقسام الاختزالي)، والإناث 32 كروموسوماً (لوجود الانقسام الاختزالي). وفي الوقت نفسه، فإن خصوبة الأنثى تعتمد على كمية ونوع غذاء يرقاتها، ولهذا فإن تأثير البيئة واضح في هذه الحشرات.

3) تعيين الجنس بجينات مفردة

توجد في الزنبور الطفيلي تسعة أليلات جنسية هي:

$$S^a\ S^b\ S^c\ S^d\ S^e\ S^f\ S^g\ S^h\ S^i$$

والإناث تحمل اليلات هجينة مثل Sa Sb أو Sc Si بينما تحمل الذكور أليلات نقية مثل Sa Saأو Sb Sb وفي نبات الذرة الصفراء، توجد حالة مماثلة إذ يسيطر جينان على تعيين الجنس هما: B المسؤول عن تكون نبات مثمر "Barren"، و T المسؤول عن تكوين بذور سداتية "Seed Tassel"، وتكون النباتات الذكرية سداتية البذور غير مثمرة bbTT، والنباتات الأنثوية غير سداتية البذور مثمرة BBtt.



F1 $S^a + S^d + S^a S^b + S^d S^b$

4) تعيين الجنس بالبيئة

تضع إناث بعض اللافقريات مثل (روتيفرا Rotifera) بيوضاً صيفية صغيرة تنشأ منها الذكور، وبيوضاً كبيرة تنشأ منها الإناث، وفي بعض الديدان البحرية مثل Bonellia viridis، يتطفل الذكر على رحم الأنثى التي تكون أكبر منه بكثير، ولا توجد للذكر أعضاء

جسمية عدا أعضاء التناسل، وعند إخصاب البيوض ونموها إلى يرقات تسبح في ماء البحر، ويتسلل قسم منها إلى رحم الأنثى وتنمو ذكوراً، وتنمو البقية إناثاً.

الأشكال الخليطة جنسياً Cynandramorphs

تحمل بعض الكائنات الحية التي من المفترض أن تكون منفصلة الجنس، صفات ذكرية وأنثوية، تحدث نتيجة اتحاد كروموسومي الأنوثة (X) في ذبابة الفاكهة والإنسان)، الناتجة من الانقسام الاختزالي الأول، وعدم انفصالها عن بعضها في الانقسام الاختزالي الثاني، مما يؤدي إلى تكون كميات تحمل كروموسوم Y الذكري (طبيعية) وكميات تحمل زوجاً من الكروموسومات الأنثوية XX (غير طبيعية). وفي هذه الحالة ستكون البيضة المخصبة (XXX أو XXY)، وتكون الأفراد الحاملة 3X في الإنسان إناثاً عقيمة تحمل تشوهات جسمية، ومستوى ذكائها أقل من المعدل الطبيعي بقليل (تزامن أو تناذر تيرنر Turner Syndrome)، بينما تكون الأفراد الحاملة XXY متخلفة عقلياً (تزامن أو تناذر كلينفيلتر Klinfelter syndrome). ولا تعيش ذبابة الفاكهة الخليطة 3X طويلاً، ولكن جسم الذبابة العاملة XXY، يحتوي نصفه صفات الذكر ونصفه الآخر صفات الأنثى، وهناك حالات نادرة في الإنسان وذبابة الفاكهة التي تحوي عدداً من كروموسومات X (يصل عددها احياناً إلى 4 في الكميت الواحد).

ارتباط وراثة الصفات بالجنس

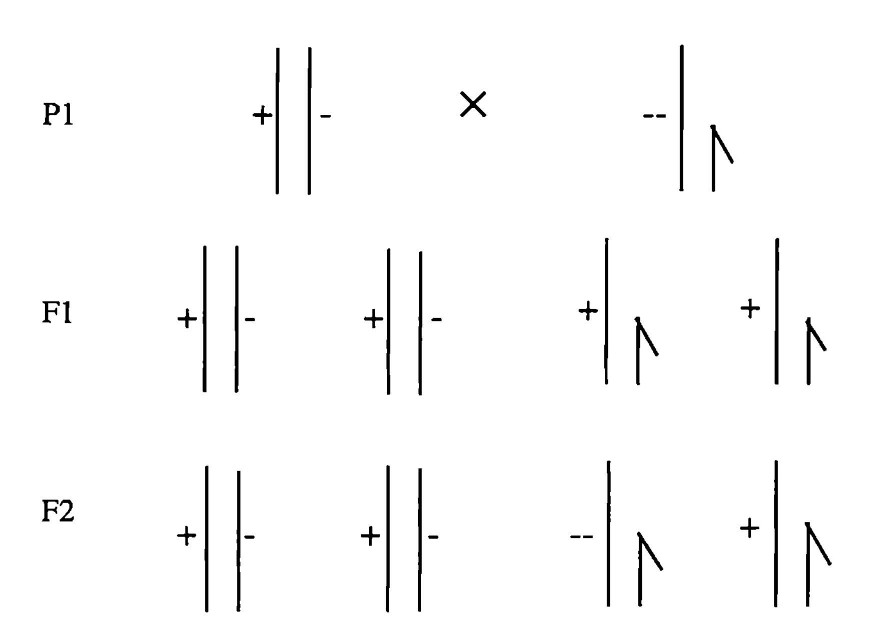
تتم عملية وراثة بعض الصفات بكروموسوم X الأنثوي، وإن كان هناك صفات قليلة يتم نقلها من خلال كروموسوم Y الذكري.

الارتباط بالجنس في ذبابة الفاكهة

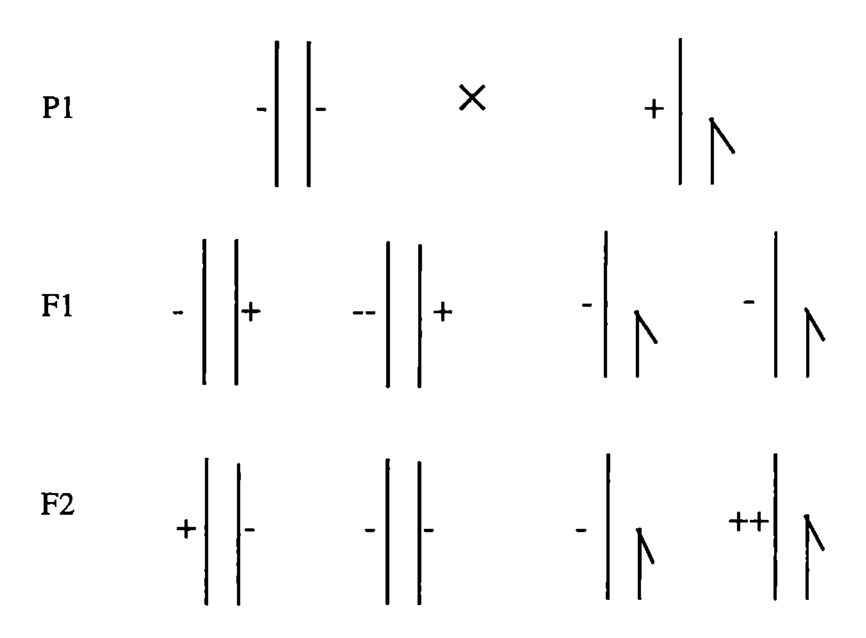
قام توماس ج. موركن في بداية عام 1904 باستعمال ذبابة الفاكهة Drosophila حيواناً مختبرياً وراثياً. ومكوناً فرقة من الباحثين التي عرفت باسم «فرقة الذباب»، وقد اكتشفت هذه الفرقة عام 1910 ذبابة بيضاء العيون (عمياء) بين فرق الذباب البري ذي العيون الحمر والتي تكونت نتيجة أحد الطفرات.

تم توليد عدد كبير من الذباب أبيض العيون، وتمت دراسة توارث هذه الصفة من خلال كثير من التجارب التي يمكن تلخيصها كما يأتي:

1- تم تضريب إناث حمر العيون مع ذكور بيض العيون، فحمل الجيل الأول عيوناً حمراء، ولكن ربع الجيل الثاني (الناتج من تضريب الجيل الأول ذاتياً) حمل عيوناً بيضاء (نسبة مندلية). ولكن عند تصنيف أفراد الجيل الأول إلى ذكور وإناث، وجد أن جميع الإناث ونصف الذكور تحمل عيوناً حمراء، بينما النصف الآخر من الذكور له عيون بيض.



2- تم تضريب إناث بيض العيون مع ذكور حمر العيون، فاحتوى الجيل الأول على إناث حمر العيون وذكور بيض العيون، بينما حملت نصف إناث ونصف ذكور الجيل الثاني عيوناً حمراء والنصف الآخر عيوناً حمراء ولتفسير هذه الظاهرة، افترض موركان أن الجين المسؤول عن لون العين يقع على كروموسوم X، وأن كروموسوم Y لا يحمل أليلاً لهذا الجين، وتم تفسير هذه الظاهرة كما يأتي:



ولهذا اعتبر موركان صفة العين البيضاء White eye صفة مرتبطة بالجنس وجينها مرتبط بالجنس، وقد تم اكتشاف نحو 140 جيناً مرتبطاً بالجنس في ذبابة الفاكهة، طريقة وراثتها مشابهة لطريقة وراثة جين العين، منها صفة الجناح المنحني bent wing، وصفة الشعيرات القميرة الحليقة Shaven small bristles، وتم وضع الفرضية الآتية:

تسلك الصفة المتنحية المرتبطة بالجنس السلوك الآتي:

1- توجد في الذكور أكثر منها في الإناث.

2- لا تظهر في الإناث ما لم تكن ظاهرة في الأب الذكر.

3- تظهر في ذكور الجيل الثاني، إذا كان الاب نقياً سائداً والأم هجينة الصفة.

الارتباط بالجنس في الإنسان

أ- الارتباط بكروموسوم X في الإنسان

تتم وراثة الصفات المرتبطة بالجنس في الإنسان بالطريقة نفسها التي تمت بها وراثة مثل هذه الصفات في ذبابة الفاكهة، وهناك 271 صفة من صفات المظهر الخارجي مرتبطة

بالجنس في الإنسان، منها 93 صفة محققة الارتباط بالجنس و 78 صفة محتملة الارتباط بالجنس، وأغلبها يعود إلى صفات متنحية، ومعظمها يحمله كروموسوم X. ومن هذه الصفات عمى الألوان الحمر – الخضر red - green colour blindness، ومرض نزف الدم الوراثي Haemophilia، وهذان المرضان مقتصران كلياً على الرجال لأن جين المرض المتنحي يقع على كروموسوم X ولا يوجد أليل سائد على كروموسوم Y، ولهذا ولكي تصاب المرأة فإن كلاً من كروموسومي X يجب أن يحملا الجين المتنحي، وهذه نسبة نادرة، ولهذا فنسبة ضئيلة جداً من النساء تصاب بعمى الألوان، كما إن جين نزف الدم الوراثي يعد من الجينات المميتة للمرأة لانها ستموت بسبب النزف مع أول دورة شهرية لها، ولهذا فالأنثى تنقل هذين المرضين إلى الأجيال التالية – رغم عدم إصابتها–، بينما لا ينقله الذكر إلى الأجيال التالية – رغم إصابته بالمرض–.

ب- الارتباط بكروموسوم Y في الإنسان

إن عدد الجينات الواقعة على كروموسوم Y الذكري قليل جداً – نظراً لصغر حجم الكروموسوم –. ومعظمها أليلات متنحية للصفات الموجودة على كروموسوم X، مثل الجين المسؤول عن نمو الشعر بكثافة على صيوان الأذن الخارجية (صفة الأذن المشعرة hairy pinna). وتسمى وراثة الصفات بكروموسوم Y فقط «الوراثة الهولاندرية Holandrie inheritance، وتعني «دراسة الصفات المنتقلة بين جيل الذكور في العائلة».

الارتباط بالجنس في الكائنات الأخرى

يكون الارتباط بالجنس في الأنظمة الوراثية الأخرى مثل نظام XX - Xo و ZZ - ZW مشابهاً للارتباط بالجنس في ذبابة الفاكهة والإنسان، ولكن بصورة معكوسة، ففي دجاج بلايموت روك Plymouth، هناك جين سائد B بسبب وجود الريش المقلم (حزم بيض، على الريش الأسود في الدجاج البالغ). كما يسبب تكون بقعة بيضاء في أعلى رأس الفراخ التي ستكون مقلمة الريش، وتكون الوراثة كالآتي:

P1
b | | b — ذكر غير مقلم
B | — انثى مقلم

F1
B | | b — مقلم
b | — غير مقلم

F2
b | | b — غير مقلم
B | | b — غير مقلم
b | — غير مقلم
B | — مقلم

الجينات المحددة بالجنس Sex-limited genes

هي الجينات التي ينتج وجودها صفات مرتبطة بالجنس من خلال وجود أو غياب أحد أو عدد من الهرمونات الجنسية، ففي دجاج اللكهورن Leghorn، يكون للديكة ريش طويل مدبب منحني الحافة في الرقبة والذيل، وللدجاج ريش أحمر أقصر أكثر استقامة وبدون حافة، وقد وجد أن إزالة الخصيتين أو المبايض من الفراخ سيؤدي إلى تكون ريش يشبه ريش الديكة في الذكور والإناث معاً، مما يدل على أن تكون الريش يعتمد على توافق خاص بين الجينات الوراثية وهرمونات الجنس، وكذلك بالنسبة إلى ظهور اللحية في الذكور واختفائها في الإناث.

الجينات المتاثرة بالجنس Sex-influenced genes

يتحكم في إنتاج قرون أغنام سفولك Suffolk عدد من الأليلات، فوجود أليل سائد واحد HH يكفي لإنتاج القرون، بينما يجب توفر أليلين سائدين HH في الإناث لتكون القرون -نتيجة التأثر بالهرمونات الجنسية-، كما أن صفة الصلع في الإنسان يتحكم بها الجين B السائد في الذكور والمتنحى في الاناث، فالذكر الأصلع يكون BB، بينما الأنثى الصلعاء تحمل BB، ولكن التي طرازها الوراثي Bb، أو bb يكون لها شعر.

يجب التفريق دائماً بين عمل الجينات المرتبطة بالجنس التي لا تتأثر بالهرمونات الجنسية، وبين عمل الجينات المحددة بالجنس التي يظهر تأثيرها في أحد الجنسين دون الآخر

بسبب وجود الهرمونات الجنسية، وعمل الجينات المتأثرة بالجنس التي تسود أو تتنحى بتأثير الهرمونات الجنسية.

أمثلة

س1 – يتميز زوج وزوجته بالنظر الطبيعي، رغم أن كلاً من أبويهما مصابين بمرض عمى الألوان الحمر – الخضر. فما هو احتمال كون الطفل الأول:

أ- ذكراً ذي نظر طبيعي.

ب- انثى ذات نظر طبيعي.

ج- ذكراً مصاباً بمرض عمى الألوان.

د- أنثى مصابة بمرض عمى الألوان.

س2 – يسود لون الجلد الأسود على اللون الأصفر في القطط، بينما يكون لون الجلد في القط الهجين، رمادي اللون، فما هو لون الأفراد الناتجة من تزاوج قطط رمادية الجلد مع بعضها، علماً أن الجين المسيطر على لون الجلد مرتبط بالكروموسوم الجنسي الأنثوي.

س 3 – تزوج ذكر اعتيادي بامرأة مصابة بمرض الشلل الاهتزازي (Chorea) الذي تتحكم به جينات متنحية محمولة على كروموسوم جسمي، فأنجبا خمسة أطفال، كان ثلاثة منهم اعتياديين واثنان مصابين، فما هي الأنماط المظهرية والوراثية بالنسبة إلى الأبوين والنسل الناتج؟

س 4 – هل يمكن نقل دم من أخ إلى أخته إذا كان أبواهما على الشكل الآتي:

أ- كلاهما من مجموع O .

ب- كلاهما من مجموع AB.

ج- أحدهما من مجموعة A والآخر من مجموعة B.

س 5 – أراد رجل (هو الطفل السابع لعائلة فيها الطفل الثاني والطفل الخامس والطفل

السادس مصابين بمرض تفتت الكريات الحمر (Erythroblastasis Foetalis) الزواج من فتاة اعتيادية، فما هو احتمال إنجاب طفل لها مصاب بالمرض؟

س 6 – تم تضريب جرذي البيت الزاحف مع أنثى اعتيادية طويلة الشعر، فكانت نتائج الجيل الأول:

راجف قصير الشعر 21	راجف طويل الشعر 52
اعتيادي قصير الشعر 54	اعتيادي طويل الشعر 22.

س 7 – يرتبط الجين المسؤول عن صفة العين البيضاء بذبابة الفاكهة بالكروموسوم الجنسي، بينما يرتبط الجين المسؤول عن الجناح القصير بالكروموسوم الثاني، فما هي الأنماط الوراثية والمظهرية الناتجة من تضريب أنثى حمراء العين قصيرة الجناح بذكر له (أم بيضاء العين طبيعية الجناح، وأب أحمر العينين طبيعي الجناح)؟

مراجع الفصل الرابع

Barr, M. L. , Int. Rev. Cytor., 19 (1966) 35.

Buhler, E. M., Hum. Genet., 55 (1980) 145.

Court Brown, W.M., J. Med. Genet., 5 (1968) 341.

Davidson, R. et al. Proc. Natl. Acad. Sci., 50 (1963) 481.

Drayna, D. and White. R., Science, 230- (1985) 753.

Ford. E.H.R., Science, 211 (1981) 1265.

Haseltine, F. P. and Ohno, S., Science, 211 (1981) 1272.

Lewis, K.R. and John, B., Int. Rev. Cytol., 23 (1968) 277.

Lyon, M. F., Nature, 190 (1961) 372.

Mrgan, T.M., Science, 32 (1910) 120.

Nothiger, R. et al, Trends Genet., 1 (1985) 209

Polani, P. E., Hun. Genet., 60 (1982) 207.

Simpson, J.L., Ann. Rev. Genet., 16 (1982) 193.

Wachtel, S. S., Hum. Genet., 58 (1984) 54.

الفصل الخامس

طبيعة المادة الوراثية
The Nature of the Genetic Material

- مقدمة
- التعرف على المادة الوراثية
- التركيب الكيمياوي للحوامض النووية
- القواعد النتروجينية
- السكريات الخماسية.
- النيوكليوسايدات.
- النيوكلوتايدات
- التركيب الأولي للحوامض النووية
- الاختزال التدويني
- التركيب الثنائي لجزيئة (د ن أ)
- التركيب الثلاثي لجزيئة (د ن أ).
- التركيب الثنائي لجزيئة (ر ن أ)
- التركيب الثلاثي لجزيئة (ر ن أ).
- (د ن أ) الفيروسات
- كروموسمات الخلايا الابتدائية.
- البلازميدات
- كرموسومات الخلايا الحقيقية.
- الجينات.
- الأنزيمات المحددة.
- مميزات جينات الخلايا الحقيقية.
- (د ن أ) التابع.
- تكرار التسلسل الجيني
- البلاندرومس
- الانترون

الفصل الخامس

طبيعة المادة الوراثية

The Nature of the Genetic Materials

لم تكن عند مندل عند اكتشافه «العوامل الوراثية الناقلة للصفات» أية فكرة عن ماهية هذه العوامل أو كيفية وراثتها، وإن اعتقد بوجوب انتقالها بصورة ما من خلايا الوالدين إلى خلايا الأبناء، ولهذا نص على أن لهذه العوامل صفات معينة أهمها:

1- احتواؤها معلومات حياتية محافظ عليها بصورة مستمرة.

2- تنتقل عند إنتاجها بصورة أمينة من جيل إلى آخر.

3- تكون قادرة على إظهار ذاتها «التعبير الجيني Gene expression»، بحيث يكون الطراز المظهري للجيل البنوي مشابهاً للطراز المظهري للجيل الأبوي.

4- يكون للعامل الوراثي قدرة «التغاير Variation» مما يبدو منافياً للشرط الأول الذي يتطلب استقراره وثباته. ولكن تاريخ الحياة يتطلب قدرة المادة الوراثية على التغيير لتتطور عضوياً – أما من خلال الطفرات أو من خلال الاتحادات الجديدة– وإن كان التغير نادراً.

اكتشف العالم الألماني «والتر فليمنك» عام 1879 مادة «الكروماتين»، التي أعلن العالم زاكاريا عام 1882 أنها مشابهة ومطابقة لمواصفات مادة «النيوكلين» التي نقاها العالم السويسري فردريك ميشر عام 1869 من كريات الدم البيضاء، مما يجعلها مادة واحدة، وهي التي سميت –فيما بعد– «الحامض النووي معدوم الأوكسجين–«دن DNA1» المكون للكروموسومات، ومع اكتشاف آلية الانقسامين الخيطي والاختزالي، وإعادة اكتشاف نظريات مندل، وتجارب «تومات هنت مورجان» على ذبابة الفاكهة، فقد ثبت بما لا يقبل الشك بأن الجينات– التي تم تحديد الكثير من مواقعها على الكروموسومات– تقوم بنقل الصفات الوراثية من جيل إلى آخر، ولكن التركيب الكيمياوي للجين بقي سراً من الأسرار إلى عام 1944.

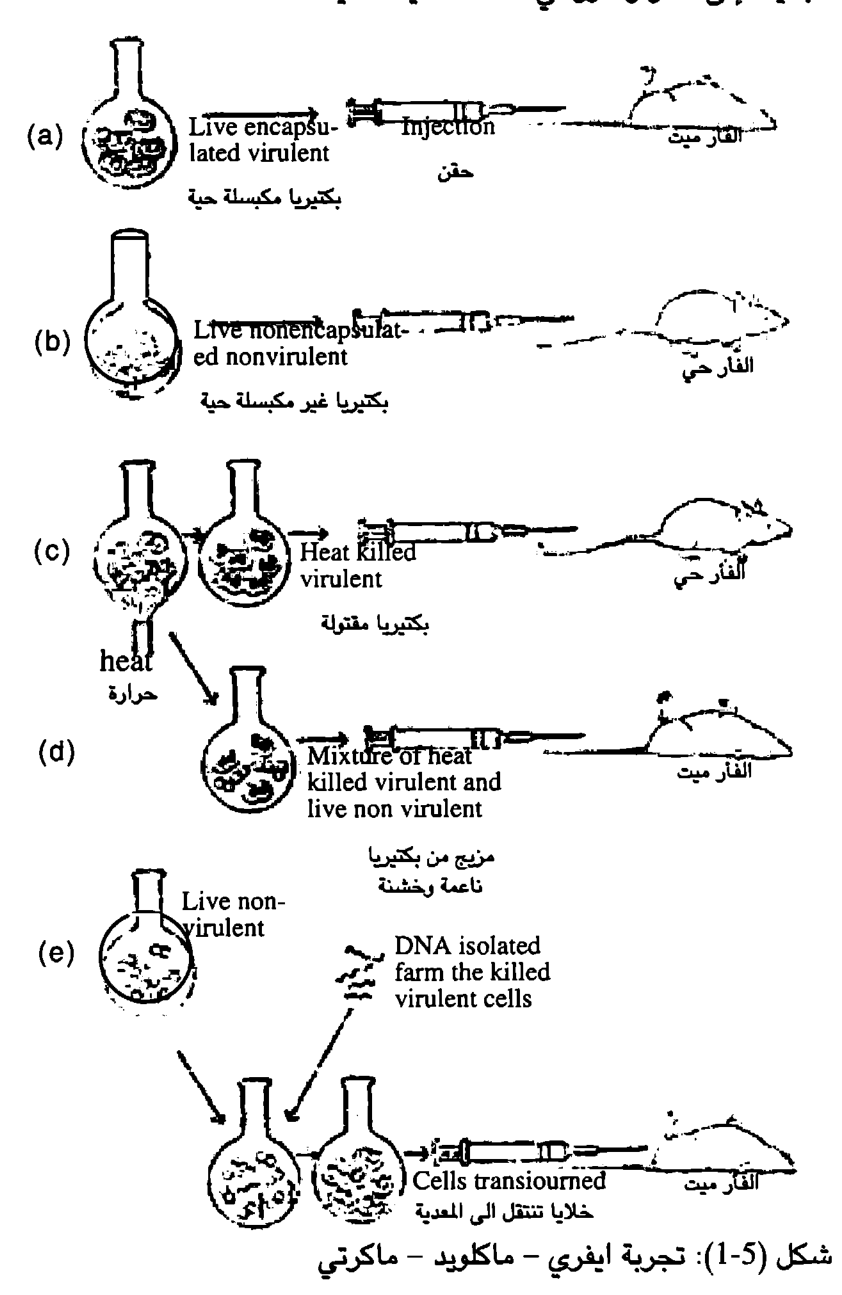
التعرف على المادة الوراثية

أجرى العالم البريطاني «فردريك كريفت Fredrick Griffith» عام 1928 تجاربه على بكتريا التهاب الرئة streptococus pneumonia وهي بكتريا دائرية تسبب التهاب الرئة في الإنسان وتعفن الدم المميت للفئران، وتحوي السلالة المعدية كبسولة مكونة من سكريات متعددة، ولهذا يسمى هذا النوع من البكتريا «بكتريا ناعمة الملمس Smoth bacteria»، بينما تفتقر السلالة غير المعدية إلى وجود الكبسولة، فتسمى «بكتريا خشنة الملمس Rough bacteria». وعندما حقن كريفث الفئران بسلالة ناعمة معدية من البكتريا، أدى ذلك إلى وفاتها نتيجة إصابتها بتعفن الدم، وعند حقنها بسلالة خشنة (أو سلالة ناعمة معرضة لحرارة 65° لفترة زمنية محددة)، استمرت الفئران في الحياة بصورة طبيعية، ولكن دهشة كريفث كانت كبيرة عند موت الفئران بعد حقنها بخليط من البكتريا الخشنة والبكتريا الناعمة المعرضة للحرارة (شكل 5-1)، ولم يجد تفسيراً لذلك، إلا أن البكتريا الناعمة قد استعادت حيويتها عند خلطها بالبكتريا الخشنة وإن كان هذا التفسير غير مقبول طبياً، أو أن البكتريا الخشنة قد تحولت إلى بكتريا ناعمة من خلال حدوث «طفرة وراثية» وهو أمر مستحيل، لأن عدد البكتريا الناعمة الموجودة في الدم كبير جداً، وأكبر بكثير من أي عدد متوقع عند حدوث طفرة وراثية.

أعاد العالم أوزوالد ايفري Oswald Avery وجماعته عام 1934، تجربة «كريفث» مستعملاً طرق تقنية حديثة، حيث قام باستخلاص مكونات البكتريا من بروتينات وسكريات متعددة وحامض نووي، ثم قاموا بمزج مكونات البكتريا الخشنة والناعمة مع بعضها البعض، فوجدوا أن المادة الوحيدة القادرة على تحويل البكتريا الخشنة إلى ناعمة هي د ن أ DNA البكتريا الناعمة، وكلما ازدادت نقاوة DNA كلما ازدادت فعاليته على عملية الاستحالة البكتيرية Bacterial Transformation، كما تم اكتشاف أن إضافة إنزيم هاضم للدنا DNase سيؤدي إلى توقف عملية الاستحالة، وأن وجود إنزيمات أخرى غير مؤثرة على DNA لا تؤثر علي عملية الاستحالة، وبذلك توصل ايفري وجماعته في نهاية التجربة (التي استغرقت عشرة أعوام)، وفي عام 1944 إلى الحقيقة الآتية:

« د ن أ هو المادة الوراثية للخلية، ويستطيع د ن أ خلية معينة ذات طراز وراثي معين

الاندماج مع د ن أ خلية أخرى ذات طراز وراثي مختلف، مما يؤدي إلى تغير الطراز الوراثي للخلية الجديدة إلى الطراز الوراثي نفسه للخلية القديمة.



شكل (5-1): تجربة ايفري – ماكلويد – ماكرتي

تلت تجربة ايفري تجارب أخرى، أهمها التجارب التي تم إجراؤها على الفيروسات، حيث تتكون معظم الفيروسات من 50٪ بروتين و 50٪ د ن أ DNA، وعند اختراق فيروس لأي خلية بكتيرية يبقى 90٪ من بروتينه في الخارج، بينما يقوم د ن أ DNA الفيروس بتحليل د ن أ البكتريا، ثم يوجه خلية البكتريا لإنتاج أعداد كبيرة من الفيروسات المثيلة للفيروس المعدي، وكل هذه التجارب أثبتت بما لا يقبل الشك بأن الحامض النووي معدوم الأوكسجين « د ن أ DNA» هو المادة الناقلة للصفات الوراثية في جميع الكائنات الحية، إلا بعض الفيروسات وبعض الكائنات بدائية الخلية الحاوية على ر ن أ RNA الذي يقوم بنقل الصفات الوراثية فيها.

التركيب الكيمياوي للحوامض النووية

يبين التحليل الكامل للحوامض بنوعيها « د ن أ DNA» أو « ر ن أ RNA» وجود القواعد النتروجينية وسكر خماسي وحامض الفوسفيريك، وتتحلل هذه الحوامض جزئياً إلى مركبات تسمى نيوكليوسايدات Nucleosides ونيوكليوتايدات Nucleotides.

القواعد النتروجينية Nitrogen bases

وتكون على نوعين:

القواعد النتروجينية البيرميدنية Pyrimidine bases

يتسم اشتقاق جميع القواعد البيرميدنية من قاعدة أبوية «البيرميدين»، وهناك ثلاثة أنواع من هذه القواعد هي:

سايتوسين Cytosine الموجود في كل من (د ن أ) و (ر ن أ)، وثايمين Thymine الموجود في (د ن أ)، ويوراسيل الموجود في (ر ن أ) فقط، وهناك قواعد أخرى مشتقة من هذه القواعد الثلاث، وتوجد في بعض أنواع الحوامض النووية، أهمها 5 – ميثل سايتوسين 5 – Methyl cytosine الموجودة في (د ن أ) (شكل 5–2).

pyrimidine
بيرميدين

cytosine
سايتوسين

uracil
يوراسل

thymine
S-methyl- urocil
ثايمين

S-methyl
cytasine
مثيل ستايتوسين

5-hydroxymethyl
cytosine
5- هايدروكسي مثيل ستايتوسين

شكل (5-2): القواعد البيرميدنية

2) القواعد البيورينية Purine Bases

يحتوي كلا الحامضين النوويين على قاعدتين بيورنيتين متشقين من مركب أبوي هو حلقة «بيورين» متحدة مع «حلقة ايمادوزول ring Imidazole وهما أدنين Adenine وكوانين Guanine. ويجب ملاحظة أن نظام ترقيم القواعد البيورنية يختلف من نظام ترقيم القواعد البيرميدنية، كما أن هناك مشتقات لقاعدتي أدنين وكوانين تحلان محلها في بعض أنواع الحوامض النووية (شكل 5-3).

6 - aminopurine
adenine

2-amino 6 - hydroxy purine
guanine

Purine
بيورين

(شكل 5-3): القواعد البيورينية

السكريات الخماسية Pentose and Deoxy pentose sugars

هناك نوعان من السكريات الخماسية، هما السكر الرايبوزي Ribose في (ر ن أ RNA) الذي يتميز بوجود مجموعة كاربوسيل ‎OH^-‎ متصلة بذرة الكربون الثانية فيه (شكل 4-5). والسكر الديوكسي رايبوزي Deoxyribose في (د ن أ DNA)، والذي لا تتصل مجموعة كاربوكسيل مع ذرة الكربون الثانية فيه، ولهذا يبدو الاختلاف يسيراً بينهما، إلا أن له -في الواقع- تأثيرات كبيرة في صفات كل حامض، فوجود مجموعة الكاربوكسيل في ذرة الكربون الثانية أدى إلى منع تكون تراكيب ثانوية لحامض (ر ن أ RNA)، كما جعلته سهل التحلل كيمياوياً، وعند وجود السكريات الخماسية في النيوكليوتايدات أو النيوكليوسايدات، فإن ترقيمها يتم من خلال وضع خط مائل على الرقم (مثل ...4 , 3 , 2 , 1) لتمييز أرقام جزيئة السكر من أرقام القاعدة النتروجينية.

β -D-2-deoxyribofuranose
سكر الديوكسي رايبوز

β -D-ribofuranose
سكر الرايبوز

شكل (4-5): السكريات الخماسية

النيوكليوسايدات Nucleosides

هي المركبات الناتجة من ارتباط سكر خماسي بأحد القواعد النتروجينية، وتسمى هذه المركبات الناتجة من ارتباط الأدنين والكوانين والسايتوسين والثايمين واليوراسيل مع سكر رايبوزي ادنيوسين Adenosine و كوانوسين Guanosine و سايتودين Cytidine وثايميدين Thymidine ويورادين Uridine على التوالي، وأما عند اتصال هذه القواعد مع سكر

ديوكسي رايبوزي، فإن النيوكليوسايدات تسمى ديوكسي ادنيوسين Deoxyadenosine و ديوكسي كوانوسين Deoxygunosine وهكذا. (شكل 5-5).

ادينوسين
adenosine
9-β-D-ribofuranosyl adenine

كوانوسين
guanosine
9-β-D-ribofuranosyl guanine

سايتدين
cytidine
1-β-D-ribofuranosyl cytosine

ثايميدين
thymidine
1-β-D-2-deoxyribofuranosylthymine

شكل (5-5): أنواع من النيوكليوسايدات

النيوكليوتايدات Nucleotides

هي المركبات الناتجة من ارتباط «قاعدة نتروجينية وسكر خماسي ومجموعة فوسفات » معاً، ويمكن تعريفها أيضاً بأنها «أسترات حامض الفوسفوريك للنيوكليوسايد»، وتصنف إلى: رايبونيوكليوتايدات المكونة لـ (ر ن أ RNA) والديوكسي رايبونيوكليوتايدات المكونة لـ (د ن أ DNA).

يمكن للنيوكليوتايد أن يحتوي على مجموعة واحدة من الفوسفات «رايبو-أوديوكسي رايبو نيوكليوتايد أحادي الفوسفات» أو مجموعتي فوسفات «رايبو- أو ديوكسي رايبو نيوكليوتايد ثنائي الفوسفات»، أو ثلاث مجموعات فوسفات «رايبو - اوديوكسي رايبونيوكليوتايد ثلاثي الفوسفات»، فمثلاً يتحد الأدينوسين مع مجموعة أو مجموعتين أو ثلاث مجموعات من الفوسفات لتكوين ثلاثة أنواع من حوامض الأدنيليك Adenylic acids هي:

1- أدينوسين أحادي الفوسفات Adenosine Monophosphate AMP.

2- أدينوسين ثنائي الفوسفات Adenosine Diphosphate ADP.

3- أدينوسين ثلاثي الفوسفات Adenosine Triphosphate ATP.

وبالطريقة نفسها، تتكون ثلاثة أنواع من حوامض كوانيليك acids guanylic (GMP, GDP , GTP) وحوامض السيتدليك (CDP, CTP , CMP)، وحوامض اليوريديليك (UMP, UOP, UTP), Uridylic acids، وحوامض الثايميدليك Thymidylic acid، (MP, TTP,TMP).
وبالطريقة نفسها، فإن اتحاد الديوكسي ادينوسين مع مجموعة أو مجموعتين أو ثلاث مجموعات من الفوسفات، سيؤدي إلى تكوين حوامض ادنيليك ديوكسي رايبوزية acids Deoxyribose adenylic، والتي تكتب اختصاراً d AMP, d ADP, d ATP، كما ستتكون الحوامض الأخرى كذلك وبالنظام نفسه مثل dTTP, d UDP, d CDP etc وكما في شكل (5-6).

adenosine diphosphate (ADP)

ادينوسين ثنائى الفوسفات

adenosine triphosphate (ATP)

ادينوسين ثلاثي الفوسفات

ne diphosphate (ADP)

adenosine triphosphate (ATP)

شكل (5-6): أ

التركيب الأولي للحوامض النووية

Primary Structure of the Nucleic Acids

تعد الحوامض النووية بوليمرات (كثيرات) Polymers، أو سلاسل طويلة من النيوكليوتايدات المرتبطة بعضها ببعض بواسطة حلقات السكر، ويتم الارتباط بأوامر فوسفاتية بين مجموعة الكاربوكسيل OH- المرتبطة بالموقع الثالث لجزيئة السكر مع مجموعة الفوسفات المرتبطة بالموقع الخامس من جزيئة سكر آخر (شكل 5–7)، وتدعى هذه الأوامر الفوسفاتية القوية جداً «أوامر الملح التساهمية Covalent ester bonds». وسيؤدي تكون العمود الفقري السكري –الفوسفاتي للحامض إلى تعيين مواقع كل قاعدة نتروجينية بصورة ثابتة تماماً، بحيث تقع كل قاعدة نتروجينية فوق القاعدة التالية لها، وتبعد عنها بمسافة محددة تماماً.

لا يمكن حدوث ارتباط بين مجموعة الفوسفات المرتبطة بالموقع الخامس لجزيئة السكر مع الموقع الأول لجزيئة سكر آخر (لاتصال قاعدة نتروجينية به) ولا مع الموقع الثاني (لعدم احتوائه على مجموعة هايدروكسيل في حالة (د ن أ DNA)، ورغم وجود المجموعة في(ر ن أ RNA) لأسباب فسيولوجية معقدة، ولا مع الموقع الرابع (لارتباطه بذرة الكربون الخامسة) ولهذا فالحوامض النووية ترتبط بأواصر'5'3 دائماً، ووجود (ر ن أ RNA) يحوي أواصر '2 '5 في الطبيعة نادر جداً.

تمت تسمية الحامض النووي بهذا الاسم لوجود الشحنات الكهربائية السالبة لمجموعات الفوسفات PO_4 مستمرة على طول السلسلة، رغم تعادل هذه الشحنات مع الشحنات الموجبة لذرات الهيدروجين في السلسلة.

الاختزال التدويني Shorthand notation

إن رسم السلسلة متعددة النيوكليوتايدات في كل مرة يتطلب البحث، وذلك أمر متعب وسخيف، ويستغرق فترة طويلة جداً، ولهذا تم اختزال الرسم على الصورة الآتية:

1- تمثل الخطوط العمودية متوازية السلسلة الكربونية للسكر مع القاعدة النتروجينية، بحيث أن كل خط عمودي يمثل (قاعدة + جزيئة سكر).

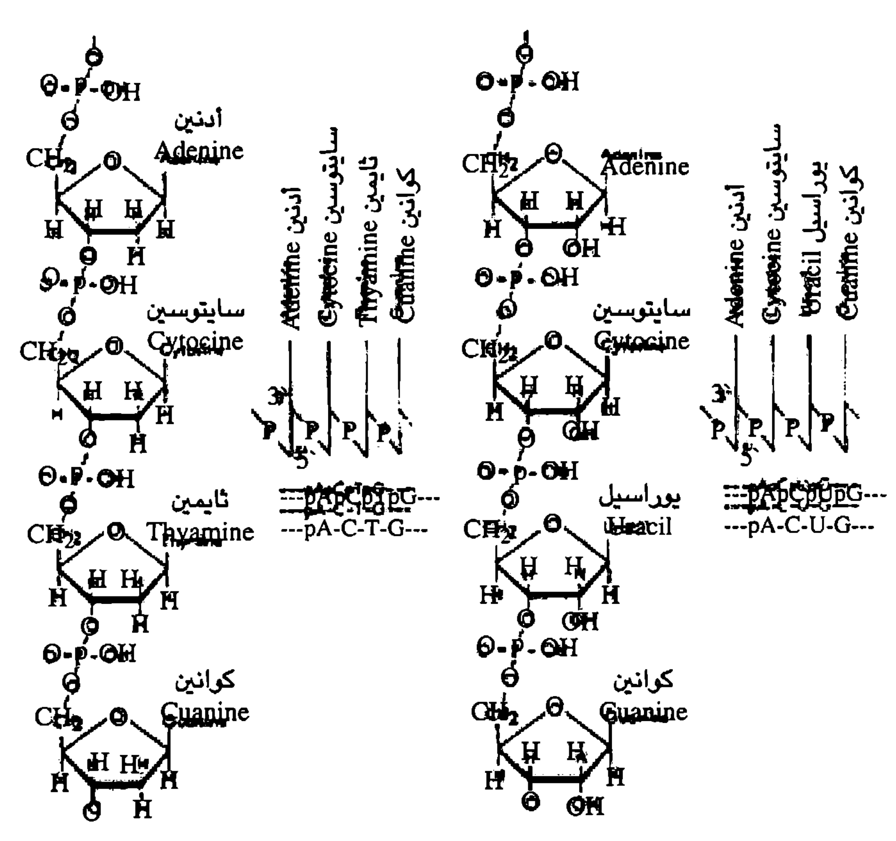
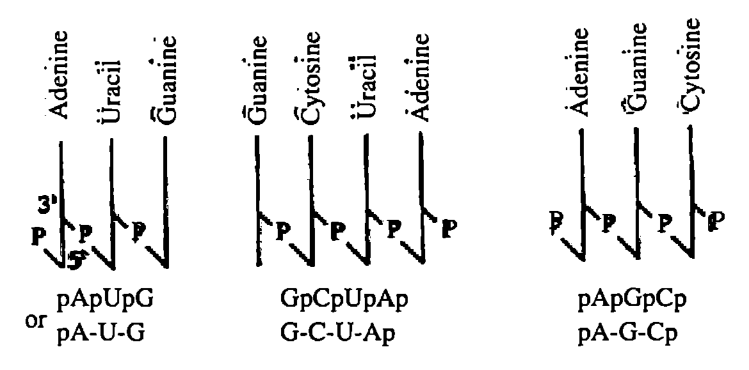


Fig. 2.1 A section of the polynucleotide chain in DNA (on the left) and RNA (on the right). The shorthand notations are shown alongside.



شكل (5 - 7): التركيب الأولي للحوامض النووية واختزالها التدويني

2- يمثل الخط المائل الناتج من وسط الخط العمودي الرابطة الفسفورية مع ذرة الكربون الثالثة C_3.

3- يمثل الخط المائل الناتج من نهاية كل خط عمودي الرابطة الفسفورية مع ذرة الكربون الخامسة C_5.

4- توضع رموز القواعد النتروجينية في أعلى الخطوط العمودية لتدل على كل قاعدة.

يمكن استعمال الطريقة الاختزالية في رسم (د ن أ DNA) (و ر ن أ) RNA على حد سواء، كما يمكن اختزال هذا النظام من خلال وضع P كرمزٍ لمجموعة الفوسفات إلى اليسار، مما يدل على وجودها في ذرة الكربون الخامسة، وأما في حالة وضعها إلى اليمين فيعني اتصالها بذرة الكربون الثالثة، ولهذا فالرمز UpUp أو UUp، يعني جزيئة ثنائية اليوردين مع مجموعة فوسفاتية واحدة تمت أسترتها في Ca، وهناك رابطة فوسفاتية بين

قاعدتي اليوريدين، وفي الشكل (5-7)، هناك أمثلة أخرى عن الاختزال التدويني.

التركيب الثنائي لجزيئة(د ن أ The Secondary Structure of (DNA

افترض العالمان جون واتسن John Watson وفرانسيس كريك Francis Crick في عام 1953 وجود (د ن أ DNA) بشكل لولب حلزوني مزدوج Double helix استناداً إلى الحقائق الآتية:

1- يكون (د ن أ) النقي محلولاً لزجاً في الماء مما يدل على كبر جزيئته.

2- تمت معرفة التركيب الأولي لسلسلة (د ن أ)، ووجد أنها بوليمر متعدد النيوكليوتايدات (شكل 5-7).

3- تم اكتشاف أن كمية القواعد البيرميدنية تساوي كمية القواعد البيورنية (ناتج قسمة إحدهما على الأخرى يساوي واحداً)، بحيث تساوي كمية الأدنين كمية الثايمين (A=T)، وكمية السايتوسين تساوي كمية الكوانين (C=G) عند التحليل الكيميائي المائي لجزيئة (د ن أ Chemical hydrolysis of (DNA ، علماً أن كمية القواعد النتروجينية متساوية تقريباً في جميع الكائنات الحية (الجدول 5-1).

4- أثبتت دراسة صور انكسار الأشعة السينية X-ray diffraction المنعكسة من ألياف معزولة من (د ن أ) وجود الحامض بشكل جزيئات لولبية.

5- اعتمد واتسن وكريك على نماذج مجسمة مصنوعة من كريات وعصي مطاطية لبناء نماذج القواعد النتروجينية والسكريات الخماسية والمجموعات الفوسفاتية، ثم بناء نموذج الحامض النووي منها، وتوصل الاثنان – وبعد بناء عدد من النماذج الفاشلة – إلى بناء نموذج يتكون العمود الفقري فيه من سكريات خماسية ومجموعات فوسفاتية، وبحيث تقع القواعد النتروجينية، داخل النموذج. ويرتبط الأدنين بآصرتين هيدروجينيتين مع الثايمين، ويرتبط الكوانين بثلاث أواصر هيدروجينية مع السايتوسين، مما يؤدي إلى استقرار جزيئة (د ن أ)وثباتها، كما يساعد النموذج على توضيح الخواص الفيزياوية لجزيئة الحامض الموجود في الطبيعة (شكل 5–8).

جدول (5–1)

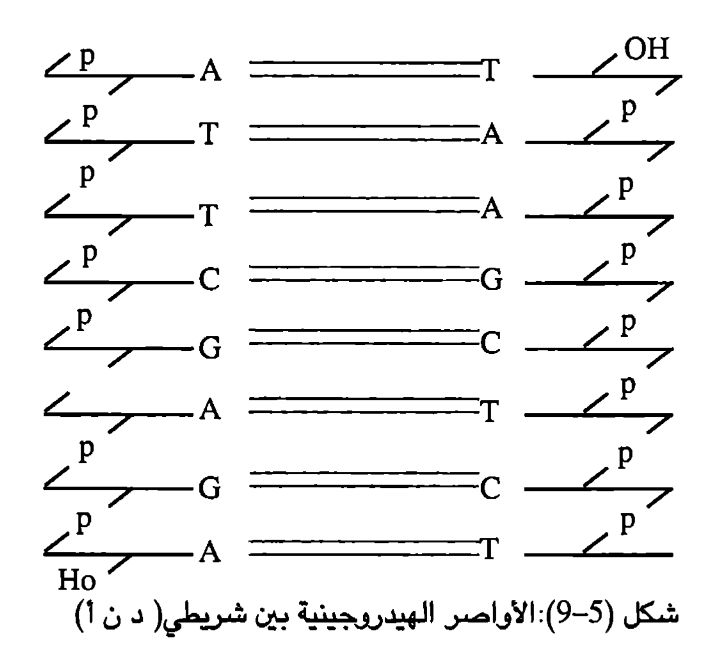
الكمية النسبية للقواعد النتروجينية (محسوبة كمركبات نتروجينية) لكل 100 غم من ذرات الفوسفور في (د ن أ) من عدة مصادر حياتية.

الكائن الحي	A	T	G	C	A/T	G/C
الإنسان العاقل	30.9	29.4	19.9	19.8	1.05	1.00
الخروف	29.3	28.3	21.4	21.0	1.03	1.02
الأبقار	28.2	27.8	21.5	2.2	1.01	1.01
الفأر	28.6	28.4	21.4	20.4	1.00	1.02
الدجاج	28.6	29.3	20.5	21.5	0.97	0.95
السلحفاة	29.7	27.9	22.1	21.3	1.05	1.03
سمك السلمون	29.7	29.1	20.8	20.4	1.02	1.02
الجراد	29.3	29.3	20.5	20.7	1.00	1.00
القمح	27.3	27.1	22.7	22.8	1.01	1.00
الخميرة	31.3	32.9	18.7	17.1	0.95	1.09
بكتيريا القولون	24.7	23.6	26.0	25.7	1.04	1.00
S.aureus	30.8	29.2	21.0	19.0	1.05	1.11
Phage T7	26.0	26.0	24.0	24.0	1.00	1.00
Phage OX174	26.3	26.3	22.3	22.3	1.00	1.05

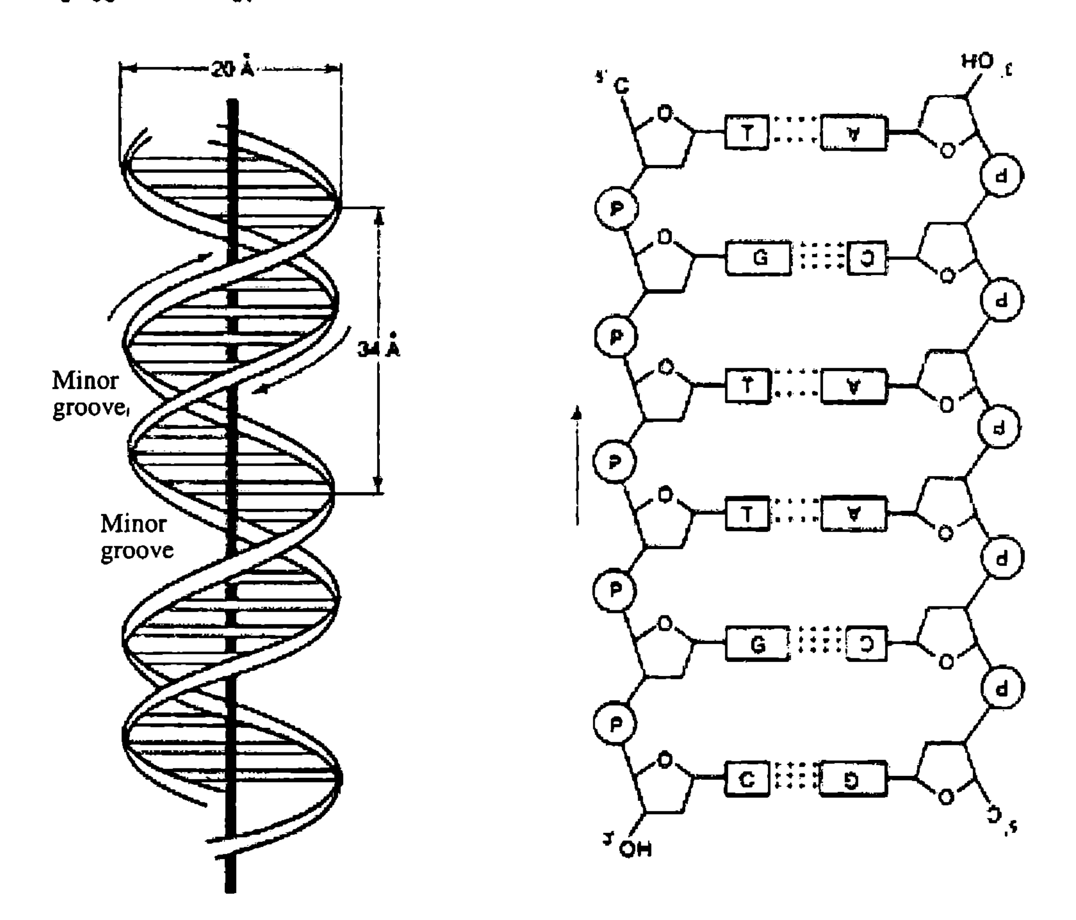
نموذج واتسن -كريك Watson-Crick Model

يتكون نموذج الحامض النووي معدوم الأوكسجين (د ن أ) من شريطين Strands يدوران حول بعضهما باتجاه عقرب الساعة (من اليمين إلى اليسار)، بحيث يكمل كل منهما دورة كاملة خلال 34 انكستروم (الانكستروم A = 0.01 نانوميتر 0.01nm)، وتحوي الدورة الكاملة عشرة أزواج من القواعد النتروجينية، بحيث يبعد كل زوج عن الآخر مقدار 3.4 انكستروم، وتصل المسافة بين الشريطين إلى 20 انكستروماً (شكل 5-9)، وشريطاً اللولب متكاملان وليسا متماثلين، فضلاً عن وجودهما بشكل متعاكس antiparrell، فإذا كان أحد الشريطين يتجه من النهاية الخماسية 5'- end إلى النهاية الثلاثية3'- end فإن الآخر يتجه من النهاية الثلاثية إلى النهاية الخماسية وعلى الصورة الآتية:





شكل (5-9):الأواصر الهيدروجينية بين شريطي(د ن أ)



شكل (5-10): نموذج واتسن – كريك لجزيئية(د ن أ)

نماذج أخرى لجزيئة(د ن أ)

تم اكتشاف ثلاثة نماذج مختلفة – فضلاً عن نموذج واتسن كريك – لجزيئة (د ن أ) وهي:

1) نموذج أ Model A: الذي يتكون من لولب حلزوني يدور باتجاه عقرب الساعة، وينحرف عن المحور الأساسي بمقدار 20 درجة، ويضم 11 زوجاً من القواعد، بحيث تكون

المسافة بين قاعدة وأخرى 2.8 انكستروم (الدورة الكاملة 30.8 انكستروماً)، وتقدر كمية الرطوبة في الجزيئة بـ 75٪ (شكل 5-11).

2) نموذج ب Model B:وهو نموذج واتسن - كريك، الذي يتعامد فيه اللولب على محوره، وتقدر كمية الرطوبة فيه بـ 92٪.

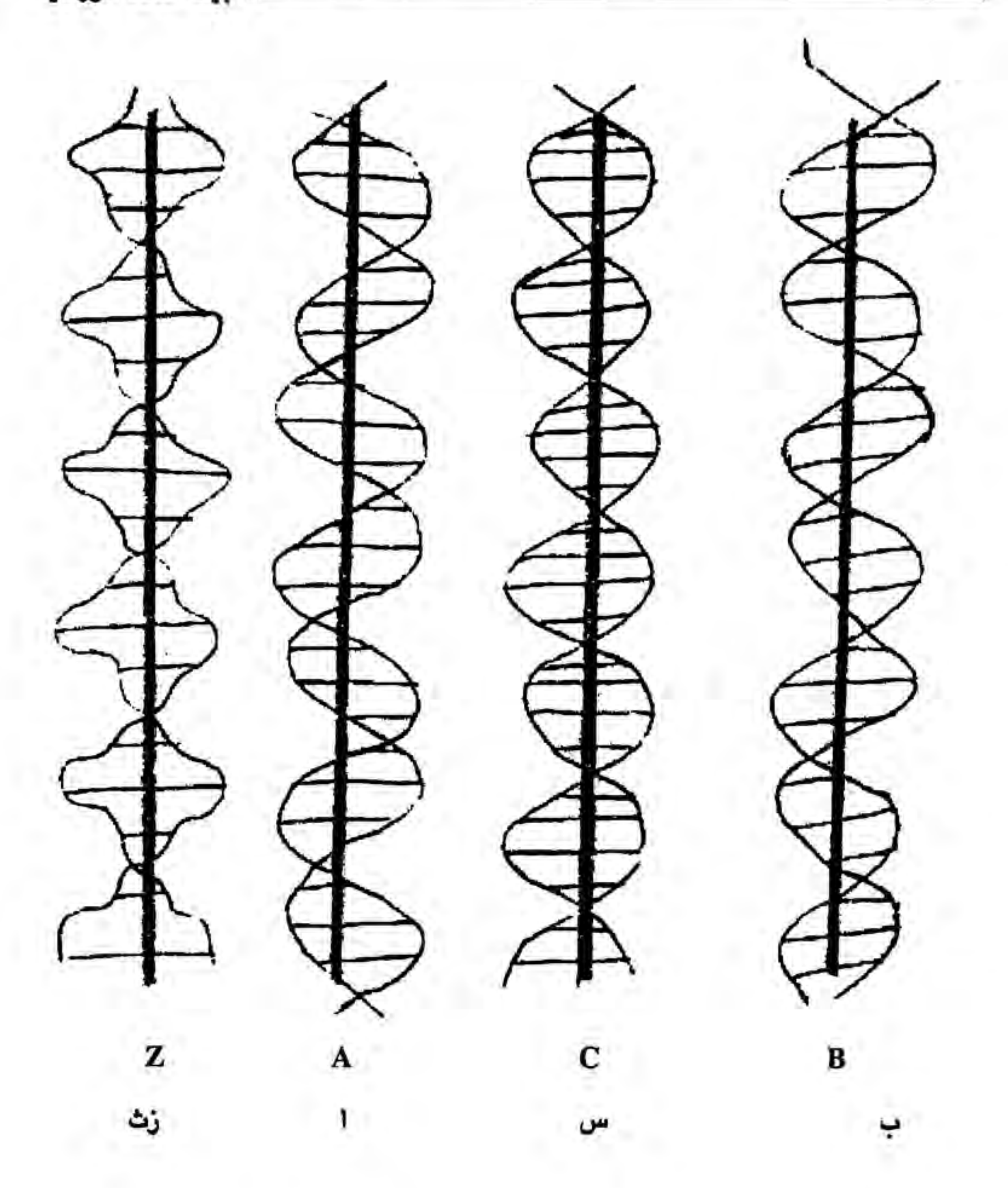
3) نموذج س Model C: الذي يتكون من لولب حلزوني يدور باتجاه عقرب الساعة، وينحرف عن المحور الأساسي بمقدار 6 درجة، ويضم 9.3 زوجاً من القواعد، بحيث تكون المسافة بين قاعدة وأخرى 3.1 انكستروم (الدورة الكاملة 28.8 انكستروماً)، وتقدر كمية الرطوبة في الجزيئة بـ 66٪ (شكل 5-11).

ويعتقد كثير من العلماء أن نموذج (ب) يتحول إلى نموذج(أ) قبل استعمال (دن أ) كقالب Template لصنع(ر ن أ RNA) في بداية عملية التضاعف، ويحدث التحول نتيجة تأثير إنزيمات أو هرمونات أو بروتينات عضوية.

يتحول نموذجا (أ) و (ب) الغنيان بملح الصوديوم إلى نموذج (س)، الغني بملح الليثيوم، في حالة وجود تركيز قوي من ملح الليثيوم، أو وجود أنواع معينة من المركبات العضوية في الوسط الغذائي.

4) نموذج ز Model Z: الذي يتكون من لولب حلزوني يدور عكس اتجاه عقرب الساعة (من اليسار إلى اليمين)، وينحرف عن المحور الأساسي بمقدار 20° ويحتوي على 12 قاعدة نتروجينية توجد بصورة متعرجة Zigzag مما يؤدي إلى كون المسافة بين كل قاعدة وأخرى 3.1 انكستروم (اللولب الحلزوني 37.2 انكستروم) (شكل 5-11).

5) هجين (دن أ- ر ن أ)DNA-RNA Hybrid: الذي يتكون من لولب حلزوني مكون من اتحاد شريط مفرد من (د ن أ) مع شريط مكمل له من (ر ن أ)، ولا يوجد هذا التركيب الحلزوني في الطبيعة إلا لفترات قصيرة وعند حدوث عملية التضاعف، ولكنه استعمل بصورة كبيرة في التقنيات المستخدمة لمعرفة أساليب التعاون بين الحامضين، خاصة المؤدية إلى بدأ عملية الاستنساخ Transcripition، ويحتوي على 11 قاعدة المسافة بين كل زوج وآخر 2.8 انكستروم (اللولب الحلزوني 30.8 انكستروم)، وينحرف عن المحور الأساسي بمقدار 20° درجة.



شكل (5-11): أنماط (نماذج) مختلفة لجزيئة د ن أ

مسخ وإعادة تكوين(د ن أ Denaturation and renaturation of (DNA

يمكن فصل الشريطين المكونين للولب الحلزوني عن بعضهما من خلال تعريض الحامض إلى درجة حرارة عالية. وتكون السوائل المحتوية على (د ن أ) نقي لزجة وعالية الكثافة في درجة حرارة الغرفة (20-25°م) وأس هيدروجيني متعادل (pH=7)، وعند وضع هذا السائل في حوض ماء وتسخينه إلى درجة 90-100°م لمدة عشر دقائق، فإن لزوجة السائل وكثافته تقلان إلى درجة كبيرة مما يدل على انفكاك جزيئة الحامض اللولبية المزدوجة إلى شريطين منفردين، وتدعى درجة الحرارة التي يتم فيها انفصال شريطي اللولب «درجة حرارة الانتقال Transition Tenperature» أو Tm، وتدعى عملية الانفصال «المسخ Denaturation»، كما يمكن حدوث عملية المسخ من خلال تعريض اللولب الحلزوني إلى تغير مفاجئ في الأس الهيدروجيني، ويميل شريطا اللولب إلى الاتحاد مع بعضهما البعض حالة انتهاء الظروف المسببة لانفصالهما (renaturation)، ولهذا يجب تبريد الحامض بسرعة من خلال وضعه في حوض ثلجي، وإبقاء السائل في درجة حرارة منخفضة دائماً (صفر - 4°م).

هناك العديد من العوامل المساعدة لعملية المسخ هي:

1) طبيعة جزيئة (د ن أ)، فكلما زادت نقاوة الجزيئة، كأن يكون الحامض مكوناً من نوع واحد من القواعد النتروجينية مثل (dG)n, (dC)n، ترتفع درجة حرارة الانتقال.

2) تركيز (د ن أ) في السائل، فكلما قل تركيز الحامض كلما قلت إمكانية اتحاد الشريطين من جديد.

3) تركيز السائل المحتوي على (د ن أ)، فكلما زاد تركيز الأيونات في السائل قلت إمكانية اتحاد الشريطين من جديد.

4) تركيز الكوانين والسايتوسين (G+C) في (د ن أ)، فكلما قل تركيز (أو نسبة) هاتين القاعدتين في الحامض، سهل فصل شريطي الحامض عن بعضهما.

5) طول الفترة الزمنية، فكلما طالت فترة انفصال الشريطين، قلت إمكانية اتحادهما من جديد.

6) حجم قطع (د ن أ) المنفصلة. فكلما زاد حجم قطع (د ن أ) المنفصلة، قلت إمكانية اتحاد هذه القطع من جديد.

7) بقاء الأشرطة المنفصلة في درجة حرارة منخفضة (°4) يساعد على عدم اتحادها من جديد.

إن إعادة تكوين اللولب renaturation بعد انتهاء العوامل المسببة للمسخ، تمر بمرحلتين، المرحلة الأولى تتضمن إمكانية عثور أحد الشريطين على الآخر والتقاء القواعد المتماثلة معاً، ولكن بمجرد التقاء عدد من القواعد المتماثلة مع بعضها، فإن الشريطين يلتفان بسرعة حول بعضهما البعض، في المرحلة الثانية، ويتكون اللولب الحلزوني بسرعة.

البروتينات المتحدة مع (د ن أ)

لا يوجد (دن أ) بصورة حرة في الطبيعة، ولكن جزيئة معقدة مكونة من الحامض المتحد مع أنواع مختلفة من البروتينات، تمثل البروتينات القاعدية (الهستونات Histones) الجزء الأكبر منها في الخلايا الحقيقية.

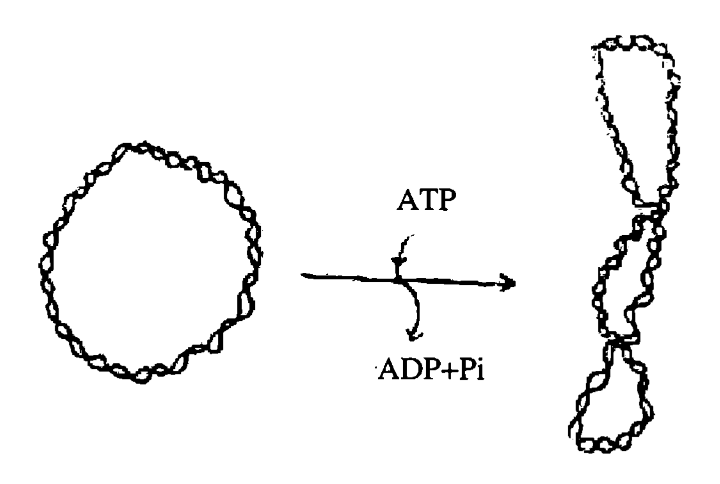
توجد خمسة أنواع من المستويات في الطبيعة، يتراوح وزنها الجزئي بين 12-20 ألف، ويمثل حامضي الأرجنين واللايسين Arginine and Lysine 25٪ من هذا الوزن (مما يؤدي إلى توازن شحنة مجموعات الفوسفات الحامضية الموجبة مع شحنة هذين الحامضين السالبة، فتكون جزيئة الحامض متعادلة الشحنة)، ولا تحتوي الهستونات على التربتوفان Tryptophan ولا على الستين أو السستيين Cystine & Cysteine (إلا في نوع واحد فقط)، كما تلعب المستويات دوراً مميزاً في أثناء عملية تكون الكروموسومات، ويدعى المركب المكون من الهستون –(د ن أ) «الكروماتين».

تنعدم الهستونات في الخلايا البدائية، وإن كان د ن أ يتحد مع بروتينات شبيهة بها في بعض أنواع البكتيريا.

التركيب الثلاثي لجزيئة(د ن أ The Tertiary Structure of (DNA

يحتوي كروموسوم بكتريا القولون على (د ن أ)، يبلغ طوله 1100 مايكروميتر، بينما يبلغ قطر الخلية البكتيرية 1–2 مايكروميتر، مما يؤدي إلى وجود الجزيئة بشكل ملفات معقدة داخل الخلية، وبطريقة بحيث لا تمنع التضاعف الكروموسومي، فالجزيئة توجد بشكل

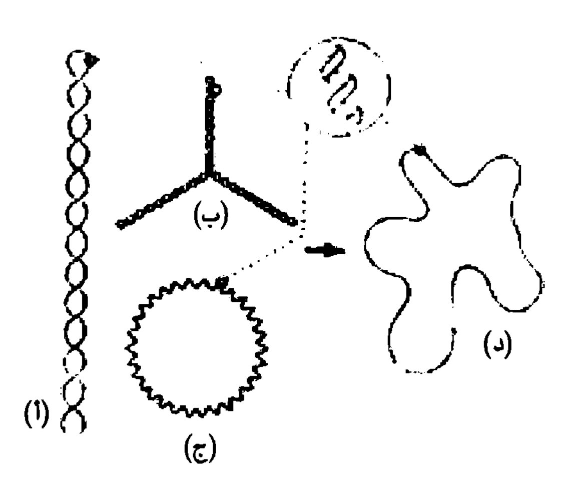
دائري مغلق » (د ن أ) دائري مغلق Closed Circular DNA»، وهذا الشكل يحوي ما بين 40-100 انشوطة loops، وكل انشوطة تلتف حول نفسها (مثل التفاف سلك التلفون) فتتكون ملفات فائقة Supercoils (شكل 5 -12).



(شكل 5 -12) تكون الملفات الفائقة.

تعد الملفات الفائقة أحد المظاهر المهمة لكروموسومات الكائنات الحية، وتكون معظم هذه الملفات سالبة (اللف عكس اتجاه عقرب الساعة) مما يجعلها تنحل وترتخي بسرعة عند حدوث قطع في أحد أو كلا الشريطين، كما أن حل أو قطع الملفات الفائقة يتطلب حرارة عالية. ويسمى (د ن أ)عديم الملفات الفائقة « د ن أ المرتخي DNA relaxed»، ووجود الملفات الفائقة لا يجعل (د ن أ) يحتل مساحة أقل داخل الخلية فسحب، وإنما يمنع (أو يقلل) تفاعل (د ن أ) مع جزئيات الخلية الأخرى - إلا بحدود معينة-.

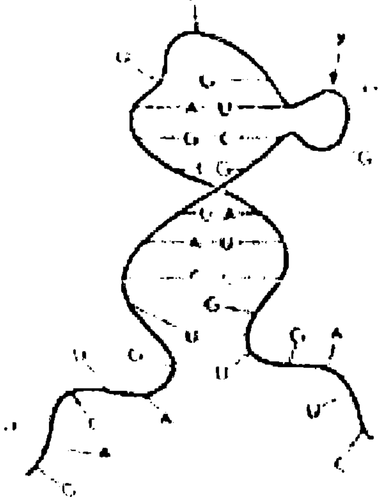
لا يمكن حل الملفات الفائقة إلا تحت تأثير إنزيمات معينة، ولهذا يمكن فصل وترسيب جزيئة (د ن أ) بكامل الملفات الفائقة بسهولة، كما أن خواص (د ن أ) الفيزياوية والكيمياوية تختلف باختلاف عدد الملفات الفائقة فيه (شكل (5- 13).



شكل (5- 13) الملفات الفائقة (أ، ب، ج) التي تكون جزيئة دائرية (د) عند حدوث قطع فيها.

التركيب الثنائي لجزيئة (ر ن أ The Secondary Structure of (RNA

يشابه التركيب الأولي لجزيئة (ر ن أ) التركيب الاولي لجزيئة (د ن أ)، عدا وجود القاعدة البيرميدنية يوراسيل uracil في ر ن أ بدلاً من ثايمين Thymine في د ن أ، ولكن التركيب الثنائي لجزيئة(ر ن أ) يختلف تماماً عن التركيب الثنائي لجزيئة (د ن أ)، فليس هناك وجود للولب الحلزوني، حيث يتكون (ر ن أ)من سلسلة بوليمرية (كثيرية) طويلة ملتفة حول نفسها، مما يؤدي إلى تكون مناطق لولبية مزدوجة - بصورة عشوائية- بين السايتوسين والكوانين، وبين الأدنين واليوراسيل (شكل (5- 14).



(شكل (5- 14) مخطط محتمل للتركيب الثنائي لجزيئة (ر ن أ)

يمكن تصنيف(ر ن أ) إلى ثلاثة أنواع، اعتماداً على عملها هي:

1) (ر ن أ) الناقل **Transfer RNA (t RNA)**

يمثل 15٪ من مجموع (ر ن أ) الخلية، ويتكون من سلاسل قصيرة يتراوح طولها بين 70-90 نيوكليوتايد، ويقوم بالارتباط مع حامض أميني ونقله إلى الرايبوسومات ليصبح جزءاً من السلسلة الببتيدية في أثناء عملية صنع البروتين»، ويرتبط مع(ر ن أ) الرسول من خلال شفرة مقابلة anticodon، ويتميز هذا الحامض بوجود العديد من القواعد النتروجينية المحورة، وأن 70٪ من قواعده النتروجينية ترتبط مع بعضها بأواصر هيدروجينية مما يجعله شبيهاً بورقة البرسيم Clover leaf.

2) ر ن أ الرايبوسسومي **Ribosomal RNA (r RNA):**

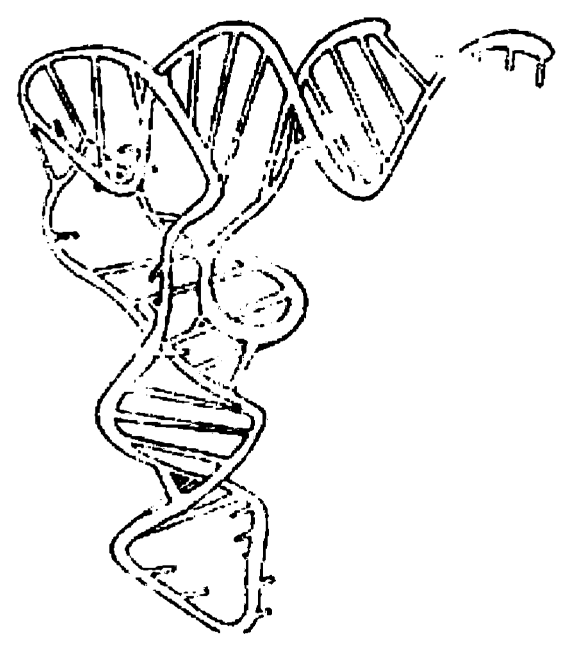
يمثل 80٪ من مجموع (ر ن أ) الخلية، ويتكون من سلاسل طويلة يصل طولها إلى عدة آلاف من النيوكليوتايدات، وتم تصنيف هذا الحامض إلى ثلاثة أنواع اعتماداً على معامل الترسيب Sedimentation Coefficient (23-29S, 16-19S, 5S). وحسب مصدر الرايبوسومات.

3) (ر ن أ) الرسول **Messenger RNA (mRNA):**

يمثل 5٪ من مجموع (ر ن أ) الخلية، ويتكون من سلاسل طويلة تقدر ما بين 80-300 نيوكليوتايد، ويتم التخليق الحياتي لهذا الحامض من أحد شريطي (د ن أ)، مما يجعله متكاملاً معه، ويقوم بنقل المعلومات الوراثية الموجودة في (د ن أ) إلى الرايبوسومات لتخليق البروتينات.

التركيب الثلاثي لجزيئة (ر ن أ The Tertiary Structure of (DNA

تحدث تلافيف معقدة ضمن اللوالب الحلزونية في جزيئة(ر ن أ)مما يؤدي إلى ثبات الجزيئة (شكل 5-15)، ولكن نوعية الأواصر الهيدروجينية المكونة للارتباط تختلف عن تلك الموجودة في جزيئة (د ن أ)(شكل 5- 16).



شكل(5-15) : التركيب الثلاثي لحامض نووي رايبوزي ناقل

ادنين

ادنين

يوراسيل

اسايتوسين

كوانين

شكل(5-16) : أنواع من الأواصر الهيدروجينية الموازنة لجزيئة ر ن أ

د ن أ الفيروسات Viral DNA:

يكون معظم (د ن أ) الفيروسات صغيراً جداً، فجزيئة (د ن أ) عاثية لا مبدا Bacteriophage تكون بشكل لولب حلزوني دائري مغلق، يقدر وزنها الجزيئي بـ 32 مليون، وعدد قواعدها 48000 زوج قاعدي، وطولها نحو 17.2 مايكروميتر، والحقيقة أن معظم جزيئات (د ن أ) في الفيروسات هي لوالب حلزونية دائرية مغلقة closed circular DNA (ccDNA)، وإن كان بعضها يتكون من شريط مفرد طولي غير مغلق مثل (د ن أ) العاثية ØX174.

تتميز جزيئات (د ن أ) الفيروسية بخاصيتين مهمتين، الأولى هي تحول معظم جزيئات (د ن أ) الطولية الممتدة إلى جزيئات دائرية في أثناء عملية التضاعف، كما أن الجزيئات المكونة من شريط مفرد واحد ستصبح مكونة من شريطين، لهذا تسمى أشكال د ن أ الخاصة التي تظهر فقط في أثناء عملية التضاعف «الأشكال التضاعفية Replictive forms». والخاصية الثنائية هي الطول المفرط للجزيئات بالنسبة لحجم جزيئة الفيروس التي تحتويها، مما يؤدي إلى كون جزيئة (د ن أ) مضغوطة جداً، ومكونة من مئات الألوف من الملفات الفائقة Supercoils.

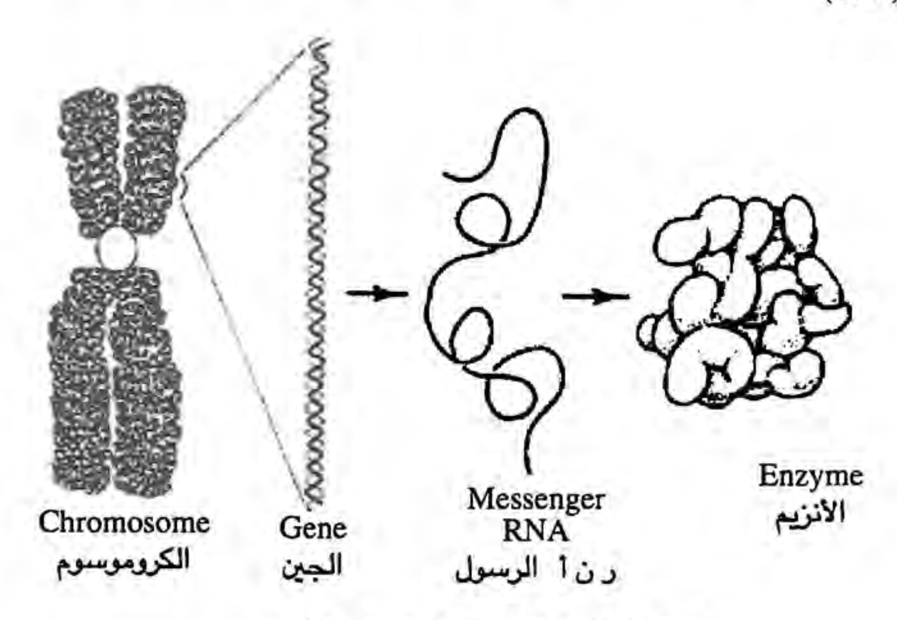
تحوي جميع فيروسات النبات وبعض فيروسات الحيوان (ر ن أ RNA) بدلاً من (د ن أ) كمادة وراثية، ويكون عادة بشكل شريط مفرد صغير الحجم يحوي عدداً قليلاً من الجينات.

الكروموسومات Chromosomes

تم استعمال كلمة «كروموسوم» في هذا الكتاب للدلالة على جزيئة الحامض النووي معدوم الأوكسجين « د ن أ» الحاملة للمعلومات الوراثية في الخلايا الابتدائية والحقيقية -وأحياناً الفيروسية-، ونظراً لاحتواء الكروموسوم على 60٪ بروتين، ونظراً لعدم اتصال (د ن أ) الفيروسات بأي نوع من البروتين، لهذا لا يمكن -علمياً- إطلاق اسم كروموسوم على (د ن أ)الفيروس، وإن تم استعمال هذه الكلمة بصورة مجازية أحياناً.

كروموسومات الخلايا الابتدائية Prokaryotic Chromosomes

تحوي الخلايا الابتدائية كمية كبيرة من (دن أ) مقارنة بالفيروسات، فخلية بكتريا القولون تحوي (د ن أ) 200 مرة بقدر (د ن أ) العاثية لا مبدا، ويتكون كروموسوم خلية بكتريا القولون من لولب حلزوني دائري مغلق، يبلغ وزنة الجزيئي 2.600 مليون، ويحوي ما لا يقل عن أربعة ملايين زوج من القواعد النتروجينية، وطوله نحو 1400 مايكروميتر (1.4 ملم)، وهذا الحامض النووي مضغوط بصورة جيدة، ومكون من انشوطات loops وملفات فائقة supercoils ليستطيع أن يكون في المنطقة النووية من الخلية، ويتصل (د ن أ) بأنواع مختلفة من البروتينات النووية، وإن كانت البروتينات من نوع «الهستون Histones» لا توجد في الخلايا الابتدائية، كما أن (د ن أ) في الشبكة النووية، وعندما يبدأ بالقصر لتكوين الكروموسوم، فإنه لا ينقطع -كما يحدث في الخلايا الحقيقية، ولهذا تحوي جميع الخلايا الابتدائية - على اختلاف أنواعها- كروموسوماً واحداً فقط. أنظر الشكل(5-17)



شكل (5-17) انتقال المعلومات في الخلية

البلازميدات Plasmids:

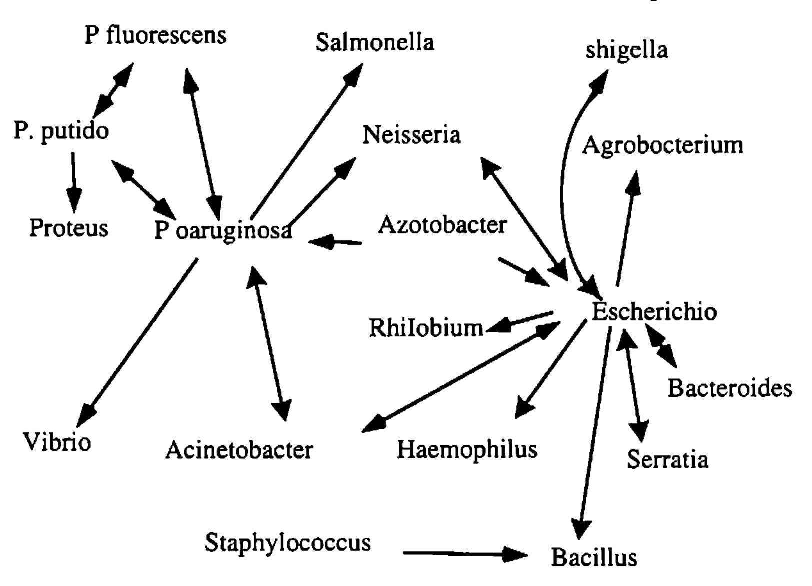
تحوي معظم البكتريا -فضلاً عن (د ن أ) الرئيس في المنطقة النووية - جزيئات د ن أ) صغيرة حلقية في السايتوبلازم، تدعى «البلازميدات Plasmids» التي يتراوح حجمها ما بين 1-2٪ من حجم (د ن أ)البكتريا، وتحمل البلازميدات معلومات وراثية، وتتضاعف بالطريقة نفسها التي يتضاعف فيها (د ن أ) البكتريا، وإن كانت تعمل بصورة مستقلة عنه، ويندمج البلازميد (أو البلازميدات، لأن عددها يعتمد على نوع الخلية) - أحياناً- مع (د ن أ) الرئيس فترة من الزمن، ثم ينفصل عنه.

تختلف وظائف البلازميدات باختلاف انواعها كما في الجدول الآتي:

النوع	الخواص
F	الإخصاب (القابلية على الانتقال بواسطة الاقتران).
SCP1	إنتاج مواد مضادة للمضادات الحيوية.
FP2	مقاومة التلوث بالعناصر الثقيلة.
Col b	مقاومة الأشعة فوق البنفسجية.
Col V	مقاومة الغزو الفيروسي.
Lambda	مقاومة دخول الغلاف البروتيني للفيروس.
R1	منع الطفرات لخلية البكتريا.
CAM	تشجيع عمليات الهدم.
RP1	مقاومة المواد الطبيعية المصنوعة من البنسلين.

والواقع أن اكتشاف البلازميدات جاء بعد انتشار مرض الزحار Dysentry عام 1945 في اليابان والذي تسببه بكتريا Shigella، والذي تمت مقاومته بواسطة المضاد الحيوي «سلفنومايد Sulphoniamide» ثم المضادات الحيوية «ستريتومايسين Streptomycin» عام 1950، و «كلوروامفينيكول Chloramphenicol» عام 1952، و «تتراسايكلين Tetracycline» عام 1954. وفي عام 1956، اكتشف العلماء أن بكتريا Shigella أصبحت محصنة ضد المضادات الحيوية الأربعة، ومن غير المعقول أو المنطقي حدوث طفرات

كروموسومية سريعة لهذه البكتريا جعلها مقاومة لهذه المضادات الحيوية، أو حدوث نوع من الانتخاب الطبيعي لها، وفي عام 1965، تم اكتشاف أن بعض ضروب Strains هذه البكتريا تحوي نوعاً من البلازميدات (RP1) تقوم بتحصين البكتريا ضد المضادات الحيوية، وأن هذه البلازميدات قد انتقلت بين ضروب البكتريا المختلفة عن طريق «الاقتران Conjugation»مما أدى إلى جعل جميع ضروب البكتريا محصنة ضد المضادات الحيوية، كما أن انتقال هذه البلازميدات بين أنواع مختلفة من البكتريا (شكل 5- 18) جعل جميع هذه البكتريا محصنة ضد المضادات الحيوية، لذا يجب التأكد من انعدام وجود هذا النوع من البلازميدات (RP1) في البكتريا قبل استعمال أي نوع من المضادات الحيوية ضد مرض معين، لتجنب الآثار الجانبية للمضاد الحيوي على الإنسان.

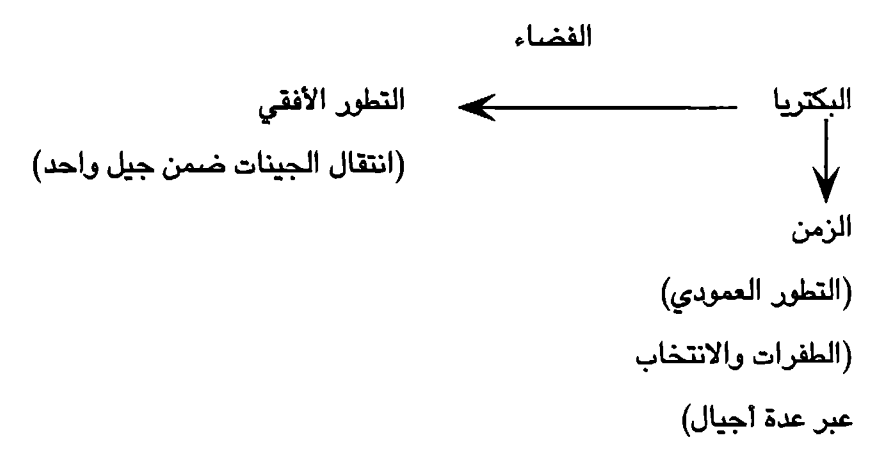


شكل (5- 18): نماذج لانتقال البلازميدات الأفقي بين البكتريا

تم اكتشاف بلازميدات تجعل خلية البكتريا مقاومة للأشعة فوق البنفسجية (Col b)، كما أن بعضها يحث البكتريا على مقاومة المطفرات الكيمياوية المختلفة (EP2)، وهذه البلازميدات لا تجعل (د ن أ) البكتريا منيعاً ضد الأشعة فوق البنفسجية أو المطفرات الكيمياوية مما يقلل كمية التلف، وإنما تعمل على إفراز إنزيم يساعد (الإنزيمات الكثيرية) إنزيمات البلمرة على القيام بعملية «الإصلاح Repair»، كما يقلل من الأخطاء التي تحدث في أثناء عملية

«القراءة التصحيحية Proofreading» -كما هو مبين في الفصل القادم-، وهناك نوع من البلازميدات (F) التي تستطيع الانتقال من خلال عملية الاقتران بين ضروب بكتريا القولون حاملة جينات غريبة Foreign genes مما يؤدي إلى قيام البكتريا بصنع بروتينات جديدة تماماً، وتستعمل هذه البلازميدات في «الهندسة الوراثية» وفي عمليات «الكلونه» كما هو مبين في الفصول القادمة.

يمكن تلخيص عمل البلازميدات بانه حمل معلومات وراثية تؤهل البكتريا للعيش والنمو في ظروف غير طبيعية، بينما يحمل كروموسوم البكتريا الرئيس المعلومات الوراثية التي تؤهل البكتريا للعيش في ظروف طبيعية، وتختلف البلازميدات في قابليتها على الانتقال، فبينما يقتصر تنقل البلازميد F بين ضروب بكتريا القولون فقط، تنتقل بلازميدات RPI المقاومة للمضادات الحيوية بين أنواع مختلفة من البكتريا، وقد أثبتت البلازميدات بهذا أن باستطاعة البكتريا التطور بصورة أفقية من خلال انتقال جينات البلازميدات من بكتريا لأخرى، فضلاً عن المقدرة على التطور العمودي من خلال الطفرات والانتخابين الطبيعي والصناعي عبر عدة أجيال، كما في المخطط الآتي:



العلاقة بين البلازميدات والفيروسات

يعتقد الكثير من علماء الوراثة أن المنشأ العضوي للبلازميدات والفيروسات واحد، وذلك لوجود العديد من الخواص المشتركة بين الاثنين، والحقيقة أن للبلازميدات جميع خواص

الفيروسات، ما عدا عدم استطاعتها العيش خارج الخلية، واستطاعتها التضاعف دون المساس بالمادة الوراثية الأساسية في الخلية.

كروموسومات الخلايا الحقيقية Eukaryotic chromosomes

تحوي خلية الفطر Slime mold (وهي من أوطأ الخلايا الحقيقية تطوراً) عشرة أضعاف كمية (د ن أ)خلية البكتريا، بينما تحوي خلية ذبابة الفاكهة 25 ضعف كمية(د ن أ) خلية البكتريا، بينما تحوي خلية الإنسان 600 ضعف كمية (د ن أ) خلية البكتريا، ولكن كمية (د ن أ) في الخلية لا تعني شيئاً، وليس لها علاقة بتطور الكائن الحي، فخلية الصنوبر تحوي $3x10^{-11}$ غم من (د ن أ)مقابل $3x10^{-12}$ غم من (د ن أ) في خلية الانسان، كما إن عدد الكروموسومات لا يعني شيئاً أيضاً بالنسبة للتطور، فعدد الكروموسومات في الدجاج 78 كروموسوماً مقابل 46 كروموسوماً في الإنسان.

يبلغ مجموع طول (د ن أ) جميع خلايا الإنسان $2x10^{-10}$ كيلو متر، ويمكن مقارنة هذا الطول مع طول المسافة بين الأرض والشمس المقدر 1.44×10^{-8} كيلومتر، أو طول محيط الأرض المقدر بـ 40.000 كيلو متر، علماً أن معدل طول الكروموسوم الواحد في الإنسان هو 780ملم، مما يعني أن (د ن أ) موجود بشكل ملفات فائقة Superccils.

يتجزء د ن أ الخلية الحقيقية الموجود في الشبكة النووية إلى عدة أجزاء يتم تكوين الكروموسومات منها عند بداية انقسام الخلية، وعلى عكس (د ن أ) الخلية الابتدائية الذي يبقى متصلاً مما ينتج عنه تكوين كروموسوم واحد.

تحوي الكروموسومات على 27-33٪ بروتينات قاعدية، و 30-35٪ بروتينات غير قاعدية، و 27-33٪ (د ن أDNA)، و 5–6٪ (ر ن أ RNA)، رغم أن(ر ن أ) لا يعد من مكونات الكروموسوم، وإنما يتم تخليقه ذاتياً من قبل (د ن أ) النواة، ثم ينتقل إلى السايتوبلازم للقيام بمهمة صنع البروتين. وتشمل البروتينات غير القاعدية residual ornon-basic proteins العديد من الإنزيمات مثل إنزيمات البلمرة، والإنزيمات النووية nucleases وعدداً من البروتينات الحامضية، ويختلف عدد ونوع البروتينات غير القاعدية من خلية لأخرى، وتكون نسبة البروتينات القاعدية basic proteins مساويةً لنسبة (د ن أ) في

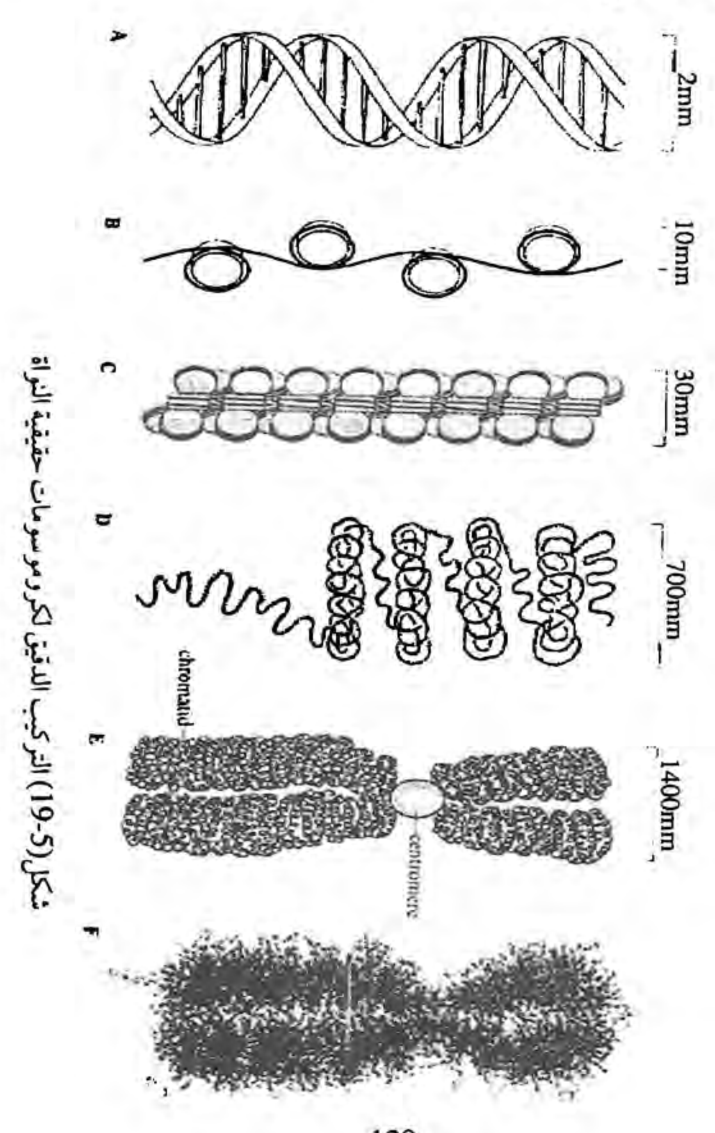
الخلية، ومعظم هذه البروتينات صغيرة، يتراوح وزنها الجزيئي بين 10-20 ألف، و 90٪ من البروتينات القاعدية هي من «الهستونات Histones» التي تنعدم في الخلايا الابتدائية، ويمكن تصنيف «الهستونات» إلى خمسة أنواع، جميعها غنية بالحوامض الامينية القاعدية (الأرجنين Arginine واللايسين Lysine)اللذان يكونان 25٪ تقريباً من مجموع الحوامض الامينية في الهستونات (الجدول 5-3).

جدول رقم (5-3) أنواع الهستونات ونسبة الأرجنين واللايسين فيها

الهستونات	الوزن الجزيئي	النسبة المئوية الارجنين	النسبة المئوية اللايسين
HI	21.000	1.5	29
H2A	14.500	9.5	11
H2B	13.700	6.5	16
H3	15.300	13.5	10
H4	11.300	14.-	11

ولا أحد يستطيع فهم طبيعة وعمل الهستونات التي تتحد مع (د ن أ)مكونة «النيوكلوسوسات nuclesomes» أو «العقد النووية»، ويتم الارتباط بين الهستونات و (د ن أ) من خلال قوة التجاذب بين الشحنات الموجبة الموجودة في الحوامض الامينية القاعدية ومجموعات فوسفات (د ن أ) ذات الشحنات السالبة، ويتكون «النيوكلوسوم» أو «العقدة النووية من مجزء من لولب (د ن أ) الحلزوني طوله نحو 200 زوج قاعدي، يدور مرتين حول ثماني جزيئات هستونية. مكونة من زوج من هستونات H2A ,H2B ,H3 , H4، مما يؤدي إلى تكوين عقدة قطرها 10-11 نانوميتر، وترتبط العقد النووية أو النيوكلوسومات مع بعضها بجزء من لولب (د ن أ) الحلزوني الذي يتراوح طوله بين 20-120 نانوميتر، اعتماداً على نوع الخلية (يبلغ طوله في الإنسان 50 زوجاً قاعدياً). ويدعى « (د ن أ) الفضائي spacer DNA، ويمر (د ن أ) الفضائي عبر جزيئة هستون H1، قبل أن يواصل مسيره ليلتف مرتين حول ثماني جزيئات هستونية أخرى مكوناً عقدة نووية جديدة (شكل 5-19)، ومع بدء الانقسام الاعتيادي أو الاختزالي وبداية تكون الكروموسومات، تبدأ العقد النووية بالتقارب مع بعضها إلى مرحلة التلاصق التقريبي (شكل 5-19).

وجد أن فصل الهستونات عن (د ن أ)-في التجارب المختبرية- لن يؤثر على عمل الكروموسومات، إلا أن حجمها وطولها يزدادان بمقدار الضعفين مما يدل على مساهمة الهستونات في ضغط حجم (د ن)أ، كما إن التخليق الحياتي لـ (ر ن أ RNA) يزداد بمقدار الضعف، مما يدل على قيام الهستونات بالحد من نشاط د ن أ، رغم أن أحداً لم يثبت أن لها علاقة مباشرة أو غير مباشرة بتنظيم عمل الجينات، وبصورة عامة، يبقى عمل الهستونات غامضاً في الوقت الحاضر.



شكل(19-5) التركيب الدقيق لكروموسومات حقيقية النواة

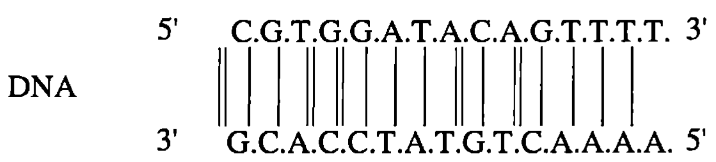
يوجد (د ن أ)في مايتوكندريا وكلوروبلاست الخلايا الحقيقية، ولا تتجاوز نسبته 0.1٪ من مجموع(د ن أ) الخلية، ولا يتجاوز وزنه الجزيئي عشرة ملايين، ويرتبط ببروتينات غير هستونية.

الجينات Genes

يحمل كل كروموسوم مجموعة جينات، ويسمى مجموع جينات الخلية «المجموع الجيني Genome»، وتحوي الكائنات ابتدائية الخلية على مجموعة واحدة جينية أو «جينوم واحد»، بينما تحوي أغلب الكائنات حقيقية الخلية على مجموعتين من الجينوم، واحدة من الأب والثانية من الأم، وقد تم تعريف الجين في بداية اكتشافه «أنه قطعة من الكروموسوم مسؤولة عن وراثة صفة ظاهرية معينة»، وتحول التعريف بعد اكتشاف سيطرة الجينات على الإنزيمات إلى «الجين جزء من كروموسوم، يحمل «شفرة معينة» تساعد على تكوين إنزيم معين»، وبمعنى آخر «جين واحد لكل إنزيم»، ولكن بعد اكتشاف قدرة الجين على تكوين أكثر من سلسلة ببيتدية في حالة تشابه تلك السلاسل، بينما إذا كان البروتين مكوناً من نوعين أو أكثر من السلاسل الببتيدية، فيستلزم ذلك وجود جينين أو أكثر، فجزيئة الهيموغلوبين المكونة من أربع سلاسل ببتيدية، تسيطر عليها خمسة أزواج من الجينات، أربعة تسيطر على تكوين سلسلتي وواحد يسيطر على تكوين سلسلة B، ولهذا أصبح التعريف «الجين جزء من كروموسوم يحمل «شفرة معينة» تساعد على تكوين سلسلة ببتدية معينة أو أكثر»، ولكن بعد اكتشاف قدرة الجينات على صنع الحامض النووي الرايبوزي «رن أ» من (د ن أ)، ليس لغرض صنع السلاسل الببتدية وإنما ليسيطر على تنظيم عمل الخلية، تمت تسمية الجينات المسؤولة عن صنع البروتين «الجينات التركيبية Structural genes»، بينما سميت الجينات التي تعمل على تكوين(ر ن أ) لتنظيم فعالية الخلية -كما سيتبين من الفصول القادمة- » «الجينات المنظمة Regulatory genes»، وبهذا أصبح تعريف الجين النهائي كما يأتي:

«الجين جزء من كروموسوم، يكون مسؤولاً عن تكوين «شفرة معينة» لصنع سلسلة ببتدية أو أكثر، أو لتكوين جزيئة (ر ن أ)».

يتكون الجين من تسلسل نيوكليوتايدي معين، ولا توجد فواصل قاعدية بين جين وآخر، ويتراوح عدد نيوكليوتايدات الجين الواحد بين 800-1500 نيوكليوتايد، ويعمل الجين عادة على تكوين (ر ن أ) الرسول mRNA، الذي يقوم بتكوين سلسلة ببتدية، كما في الشكل (20-5).



mRNA 5' - C.G.U.G.G.A.U.A.C.A.G.U.U.U. - 3'

polypeptide: Nh2-Arginine-Glycine-Tyrosine-Threonine-Phenylanine-COOH

الشكل (5-20) عملية تكوين السلاسل الببتدية من أحد الجينات من خلال تكوين (ر ن أ) الرسول.

الإنزيمات المحددة Restriction enzymes

لكل ضرب strain من ضروب البكتريا (د ن أ) خاص به، يتكون من تركيب خاص من القواعد النتروجينية المثيلية Methylated bases، وعند اختراق (د ن أ) ضرب معين خلية بكتيرية من ضرب آخر، فإن الخلية تميز على الفور الـ « (د ن أ) الغريب Foreign DNA» وتقوم بتحفيز إنزيمات نووية nucleases أو إنزيمات نووية خاصة بالحامض النووي معدوم الأوكسجين «ديوكسي رايبونيوكليز Deoxyribonuclease DNases »، حيث تقوم هذه الإنزيمات بتقطيع (د ن أ) الغريب في المناطق التي تفتقد وجود القواعد المثيلية الموجودة في (د ن أ) الخلية البكتيرية،مما يعني أن (د ن أ) الغريب يقطع في «مناطق محددة».ولتسمية الإنزيمات التي تقوم بالتقطيع المحدد، تم استعمال الحروف الثالثة الأولى من اسم البكتريا المنتجة للإنزيم (مثل Eco للدلالة على بكتريا القولون Escherichia coli، ثم تمت إضافة حرف رابع للدلالة على اسم الضرب strain «مثل الحرف R» ثم رقم لاتيني في حالة وجود أكثر من إنزيم محدد واحد في الضرب البكتيري، فتتم كتابة الاسم بهذه الصورة Eco R1، مما يعني أنه إنزيم محدد منتج من قبل الضرب R في بكتريا القولون، وأنه أول الإنزيمات المحددة المكتشفة في تلك البكتريا.

تصنف الإنزيمات المحددة إلى صنفين هما:

1) الإنزيمات المثيلية المحورة **Modification Methylase**

وهي عبارة عن بروتينات متعددة الأعمال، تتكون من وحدتين ثانويتين أو أكثر، ولها وزن جزيئي يقدر بنحو 300 ألف، ولا يستطيع العمل إلا بوجود S-adenosyl L-methinonine (SAM) وأيون المغنيسيوم ATP و MG2+ إذ يقوم الإنزيم المثيلي بالاتحاد مع SAM، ثم بأحد الشريطين المكونين للولب الحلزوني، ثم يقطع الإنزيم الشريط في موقع غير موقع الاتصال، ثم يقطع الشريط الثاني في نقطة مقابلة لنقطة القطع الأولى، ثم يفقد الإنزيم وظيفته كإنزيم نووي، ويبدأ بالعمل كإنزيم AtPase،يحلل جزيئات ATP لتوليد الطاقة (تتحلل 10° جزيئة ATP بعد كل عملية قطع يقوم بها، ومثال على هذه الإنزيمات الإنزيمين EcoB و EcoK المنقيين من بكتريا القولون (الضربان Bو K على التوالي) واللذان يعملان كما يأتي:

EcoB 5'- T. G. A. X.X.X.X.X.X..X.X.X.G.C.T-3'

3'-A. C.T.X.X.X.X.X.X.X.XA.C.G.A.-5'

EcoK 5'-A.A.C.X.X.X.X.X.X.G.T.G.C. - 3'

3'-T.T.G.X.X.X.X.X.X.C.A.C.G. - 5'

2) الإنزيمات النووية الداخلية المحددة **Restriction andonuclease**

هي إنزيمات بسيطة تحتاج أيون المغنيسيوم فقط لتحفيزها، ويتراوح وزنها الجزيئي بين 20-100 الف، ويقوم الإنزيم بالالتصاق مع أحد الشريطين المكونين للولب الحلزوني وقطعة في منطقة الاتصال، ثم قطع الشريط الآخر على بعد 4–6 نيوكليوتايدات مما يؤءي إلى تكوين نهاية لزجة Cohesive and ، وإن كان بعض هذه الإنزيمات مثل Hind II لا يكون نهاية لزجة، ويطلق مصطلح «الإنزيمات المحددة» على هذا النوع من الإنزيمات فقط في معظم المصادر المتعلقة بهذا الموضوع، وليس على الإنزيمات المثيلية، ومثال على هذه الإنزيمات:

الإنزيمات المستخلصة من:

1) بكتريا القولون E. coli RY

EcoR I 5' - G.A.A. T. T. C.-3'.

3'-C.T.T.A.A.G-5'.

EcoRII 5'-X.C.C.A.G.G.X.-5'.

3' -X.G.G.A.C.C.X.-5'.

Haemophilus haemolyticus (2

Hha 1 5' - G.G.G.C-3'.

3' -C.G.G.G. - 5'.

Haemophilus aegyptius (3

Hae III 5 - G.G.C.C.-3'.

3' -C.C.G.G-5'.

Haemophilus influenzae (4

Hin d III 5' A.A.G.C.T.T.-3'

3'-T.T.C.G.A.A.-5'

Hin dII 5' - G.T. Py. Pu. A.C - 3 Py = Pyrimidine

3' - C.A. Pu. Py. T.G - 5 - Pu= Purine

Haemophilus para in fluenzae (5

Hpa I 5' -G.T.T.A.A.C- 3'

3' - C.A.A.T.T.G - 5'

Xanthomonas holcicola (6

Xho I 5' -C.T.C.G.A.G -3'

3' - G.A.G.C.T.C - 5'

Bacillus amyloliguifaciens H (7

Bam H1 5' - G.G.A.T.C.C- 3'

3' -C.C.T.A.G.G-5'

استعمال الإنزيمات المحددة

تستعمل الإنزيمات في قطع (د ن أ) إلى قطع صغيرة، يتم معرفة تسلسلها، كما تستعمل في فصل جينات معينة، ولكن الاستعمال الواسع لها هو في رسم الخرائط الكروموسومية وعمليات كلونة الجين.

مميزات جينات الخلايا الحقيقية

تحوي العاثية Bacteriophage MS2 MS2 التي يبلغ طول (ر ن أ RNA) فيها 3569 نيوكليوتايد أربعة جينات فقط، ويحوي أصغر الفيروسات الحيوانية الحاملة(د ن أ DNA) مثل العاثية ØX174 الذي يبلغ طول (د ن أ) فيه 5387 نيوكليوتايد عشرة جينات فقط، بينما يحمل أكبر فيروسات (د ن أ)150 جيناً، وتحوي بكتريا القولون 3000-4000 جين ولا يتشابه التسلسل النيوكليوتايدي في كل جين من جينات الفيروسات أو الكائنات ابتدائية الخلية (مثل البكتريا) مع تسلسل الجين الآخر في الكائن نفسه أو كائن آخر، فكل جين تركيبه الخاص به، كما لا تحتوي هذه الجينات أي نوع من «التسلسل الصامت Silent sequence»، وهو التسلسل الذي لا يمكن ترجمته، ولكن (د ن أ)الخلية الحقيقية يمتاز بأربعة مميزات هامة هي:

1) وجود (د ن أ) التابع Satellite DNA.

2) تكرار التسلسل الجيني Repeating sequences.

3) وجود البلاند رومس Palindromes.

4) وجود الأنترون Introns.

1) (د ن أ) التابع

يتكون 10-20٪ من (د ن أ)الخلية الحقيقية من قطع تتكرر ملايين المرات، تسمى «القطع السريعة المتكررة أو (د ن أ) التابع "Highly repeated segments or satellite DNA.

وهذه القطع التي يتراوح طولها بين 20-40 نيوكليوتايد، تندمج - أحياناً - مع بعضها فتكون سلسلة يتراوح طولها بين 2000-4000 نيوكليوتايد تتكرر باستمرار، كما تم اكتشاف

عام 1985 سلاسل نيوكليوتايدية صغيرة، لا تزيد عن 5-10 نيوكليوتايدات تتكرر باستمرار ضمن « د ن أ التابع» أو ضمن سلاسل أخرى، تمت تسميتها « د ن أ التابع المجهري Minisatellite DNA».

كما تم اكتشاف قطع من (د ن أ) المتكرر ما بين 10-1000 مرة ضمن (د ن أ) الخلية، ثم إطلاق اسم « (د ن أ) معتدل التكرر Moderate repetitive DNA التي يتراوح طولها بين 1000-3000 نيوكليوتايد، وتتراوح نسبتها بين 20-40٪ من (د ن أ)الخلية، بينما يتكون 50٪ في الأقل من (د ن أ) الخلية من سلاسل نيوكليوتايدية غير متكررة على الاطلاق أو قد تتكرر مرة واحدة فقط «نسخ د ن أ المفردة Single DNA Copies» أو «(د ن أ) غير المتكرر non-repetive DNA».

2) تكرار التسلسل الجيني

يتكرر تسلسل عدد من الجينات باستمرار في الخلايا الحقيقية، فالتسلسل النيوكليوتايدي للجينات المسؤولة عن تكوين «الشفرة الوراثية» للأنواع الأربعة من(د ن أ) الرايبوسيRNA (28S. 18S . 5.58S . 5S) , يكاد يكون متشابهاً في معظم الخلايا الحقيقية، وكذلك تتشابه الجينات المسؤولة عن تكوين ريش الطيور مع بعضها إلى حد كبير (الاختلاف في عدد قليل من القواعد، ويقال الشيء نفسه بالنسبة للجينات المكونة للهستونات، ولهذا توقع علماء الوراثة أن تكون الجينات المسؤولة عن تكون الهيموغلوبين والألبومين والكلايكوجين -مثلاً- متشابهة في تسلسلها النيوكليوتايدي، ولكن التجارب أثبتت وجود اختلاف كبير بين تسلسل الجينات المكونة لهذه المواد العضوية، اعتماداً على نوع الكائن الحي، كما إن تسلسل هذه الجينات غير متكرر في «الجينوم»، ولا تزال الأبحاث مستمرة لمعرفة أسباب تكرر بعض الجينات وعدم تكرر البعض الآخر.

3) وجود بلاندرومس

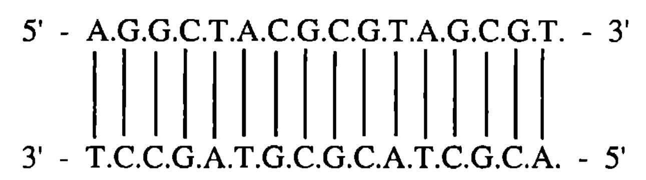
تتميز الخلايا الحقيقية -أيضاً - بوجود آلاف القواعد النتروجينية ضمن (د ن أ)التي يمكن قراءتها طرداً وعكساً، أي من الطرف الخماسي إلى الثلاثي ('5 ← '3) أو من الثلاثي

إلى الخماسي (′3 ⟵ ′5)، وتدعي مثل هذه القواعد «بلاندرومس Palindromes» وهي كلمة إغريقية تعني «العودة إلى الوراء»، كما تسمى المناطق المحتوية على البلاندرومس «التكرارات المنقلبة inverted repetitive»، ويعتقد بعض العلماء أن مناطق «التكرارات المنقلبة القصيرة، هي مواقع دلالة للإنزيمات المحددة حيث يتم منها القطع، بينما لا تزال فائدة مناطق «التكرارات المنقلبة الطويلة» غير معروفة الفائدة، ومثال فالمنطقة المنقلبة القصيرة مثل:

5' - G.C.G.C. - 3'

3' - C.G.C.G. - 5'

هي منطقة قطع للإنزيم المحدد Hha I ، ولكن المنطقة المنقلبة الطولية مثل:

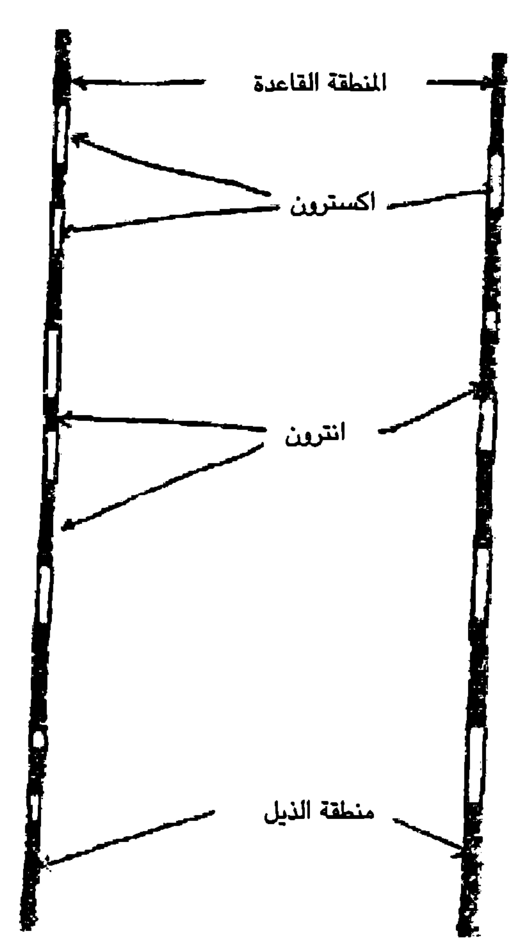


غير معروفة الفائدة.

4) وجود الأنترون

يتكون الجين من سلسلة طويلة من النيوكليوتايدات، ولكن جزء أو عدة أجزاء من هذه السلسلة لا تقوم بعملية تكوين «الشفرة» لتكوين سلاسل الأحماض الأمينية، وتدعى هذه الأجزاء «الأنترون Introuns» أو مناطق اللغو» بينما تسمى الأجزاء المكونة للشفرة «الأكسون Exons»، وأفضل مثال على الأنترون والأكسون، هو الجين المسؤول عن تكوين سلسلة ببتدية واحدة في بروتين البيض، فلهذا الجين ست مناطق انترون مما يقسم الجين إلى سبع مناطق أكسون، وتشكل مناطق الأنترون 85٪ من حجم الجين، ويحتوي الجين المسؤول عن تكوين سايتوكروم bأربعة انترونات وخمس مناطق أكسونية، ويحتوي جين البومين البلازما ستة أنترونات وسبعة أكسونات (شكل 5-21)، ولكن لا تحوي الجينات المكونة للهستونات أية أنترونات، ولا أحد يعرف وظيفة الأنترون، فبعض العلماء يعتقد أنها تحوي إشارات منظمة للجين regulatory signals، وبعضهم يعتقد أنها تفصل الجين إلى جينات صغيرة minigenes

التي ستتحد مع بعضها لتكوين جينات جديدة في أثناء عملية تطور الأنواع، ومهما كان عملها، فاكتشافه لا زال يسبب صداعاً لعلماء الوراثة، فضلاً عن مشاكلها في أثناء كلونة الجين.



شكل (5-21): مخطط يوضح وجود مناطق الأنترون والأكسترون في

1- جين سايتوكروم ب

2 - جين البومين البيض

مراجع الفصل الخامس

Aaronson, R. P. et al, Proc. Natl. Acad. Sci., 72 (1975) 1007.

Beck, J. S., Exp. Cell Res., 28 (1962) 406.

Blackburn, E.H., Cell, 37 (1984) 7

Brown S.W., Science, 151 (1966) 417.

De Robertis, E.M., Cell, 32 (1983) 1021.

Felsenfeld, G. et al., Cell, 44 (1986) 375.

Fisher, P. et al, J. Cell Biol., 92 (1982) 674.

Franke, W.W. et al. J. Cell Biol., 91 (1981) 39.

Gall, J.G., J. Cell Biol., 91 (1981) 39

Gerace, L. et al, J. Cell Biol., 95 (1982) 826.

Hieter, P. et al, Cell., 42 (1985) 913.

Jost, E. and Johnson, R.T., J. Cell Sci., 47 (1981) 25.

Kornberg, R.D., Nature, 292 (1981) 579

Lanford, R.E. et al. cell, 46 (1986) 575.

Mathog, D. et al, Nature, 308 (1984) 414.

Widom, J. and klug, A., Cell, 43 (1985) 207.

الفصل السادس

تضاعف الحامض النووي معدوم الأوكسجين

Replication of DNA

- أنواع التضاعف
- شروط عملية التضاف
- سمات تضاعف الحامض النووي معدوم الأو كسجين
- أنزيمات البلمرة (الأنزيمات الكثيرية).
- أنزيمات البلمرة في الخلايا بدائية النواة.
- أنزيمات البلمرة في الخلايا حقيقية النواة
- أنزيمات البلمرة في الفيروسات
- أنزيمات وبروتينات التضاعف الأخرى
- قطع اوكوزاكي
- الجينات المسيطرة على عملية التضاعف
- آلية التضاعف.
- إصلاح الأخطاء.
- التضاعف في الخلايا حقيقية النواة.
- التضاعف في الفيروسات
- التضاعف في البلازميدات

الفصل السادس

تضاعف الحامض النووي معدوم الأوكسجين

Replication of DNA

أنواع التضاعف Types of replication

لقد كانت هناك دراسات وبحوث للتوصل إلى كيفية حدوث تضاعف المادة الوراثية في أثناء عملية انقسام الخلية، سواء كانت ابتدائية أو حقيقية، وبالرغم من صعوبة الأبحاث «داخل الخلية in vivo» لوجود النيوكليوتايدات في «مستودع الخلية Pool Cell» مما جعل معظم التجارب يتم «خارج الخلية in vitro»، ورغم أن أحداً لا يستطيع الافتراض أن هذه العمليات ستتكرر داخل الخلية بالطريقة نفسها التي حدثت خارجها، إلا أن جميع التجارب أثبتت وجود ثلاثة أنواع من التضاعف (شكل 6-1) هي:

1) التضاعف المحافظ Conservative replication:

الذي بموجبه يستعمل اللولب الحلزوني الأصلي لجزيئة(د ن أ) قالباً template لإنتاج لولب حلزوني جديد.

2) التضاعف شبه المحافظ Semi-Conservative replicaation:

الذي يتم بموجبه انفصال اللولب الحلزوني الأصلي إلى شريطين يعمل كل منهما كقالبٍ لتكوين لولبين جديدين.

3) التضاعف التشتتي Dispersive replication

الذي يتم بموجبه تحطم اللولب الحلزوني الأصلي إلى أجزاء متناثرة، يتم استعمالها كقوالب لإنتاج لولبين جديدين، تمتزج فيها الأجزاء القديمة بالأجزاء الجديدة المتكونة.

شكل (6-1): أنواع تضاعف د ن أ

شروط عملية التضاعف:

1) وجود حامض نووي بادئ primer، قد يكون (د ن أ) DNA أو (ر ن أ) RNA يكون طرفه الثلاثي الطليق 3-end يحوي مجموعة هيدروكسيل.

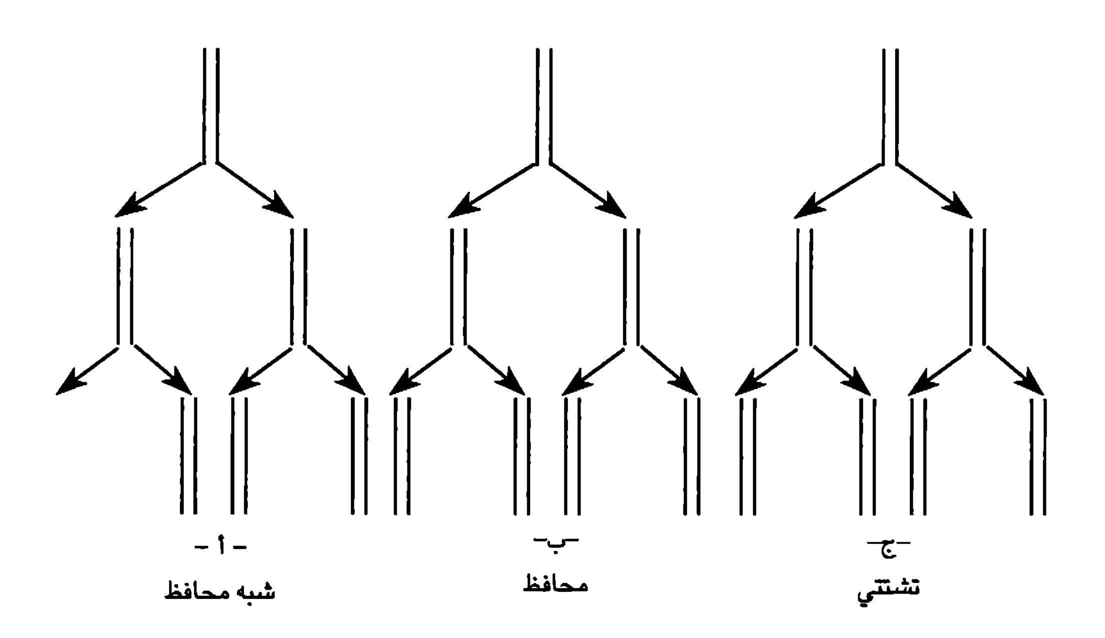
2) وجـود شريطي اللولب الحلزوني منفكين عن بعضـهمـا، ليتم اسـتـعمـال كل منها كقالب template، حيث يتم تعيين القواعد المتتالية الجديدة عن طريق اقترانها بالقواعد القديمة الواقعة على «القالب».

3) وجود أيون المغنيسيوم لتنشيط إنزيمات البلمرة (الإنزيمات الكثيرية) على التفاعل.

4) وجود المواد الأولية «ديوكسي رايبو نيوكليوتايدات ثلاثية الفوسفات dNTP لتكوين اللوالب الجديدة، التي تشمل ديوكسي ادينوسن ثلاثي الفوسفات dATP، وديوكسي كوانين ثلاثي الفوسفات dGTP، وديوكسي سايتوسين ثلاثي الفوسفات dCTP، وديوكسي ثايمين ثلاثي الفوسفات dTTP.

5) وجود نظام إنزيمي لتصحيح الأخطاء التي قد تقع في أثناء عملية التضاعف.

6) تتطلب عملية التضاعف طاقة كبيرة، يتم الحصول عليها من التحلل المائي لجزيئات ATP التي ستتحول إلى ADP أو AMP ومجموعات فوسفاتية.



شكل (6 - 1) : أنواع تضاعف (د ن أ)

سمات تضاعف الحامض النووي معدوم الأوكسجين (د ن أDNA).

1) نقطة البداية Initation point:

أثبتت معظم التجارب أن عملية التضاعف تبدأ من موقع محدد على الكروموسوم، ويتراوح عدد المواقع بين موقع واحد في كروموسومات الخلايا الابتدائية، وعدة آلاف من المواقع في كروموسومات الخلايا الحقيقية، ويتراوح طول الموقع بين 60-10 نيوكليوتايد، وحسب نوع الخلية (شكل 6-2).

2) اتجاه التضاعف Direct of initation

أثبتت معظم التجارب أن عملية التضاعف تتم باتجاهين متعاكسين من «نقطة البداية»، وان كانت سرعة التضاعف ليست متشاوية في كلا الاتجاهين، وتسمى شوكة التضاعف المكونة من نقطة البداية والنهايتين «الربلكون Replicon»، ويوجد ربلكون واحد في الخلية الابتدائية، وعدة آلاف في الخلايا الحقيقية.

3) آلية الدوران The Swivel:

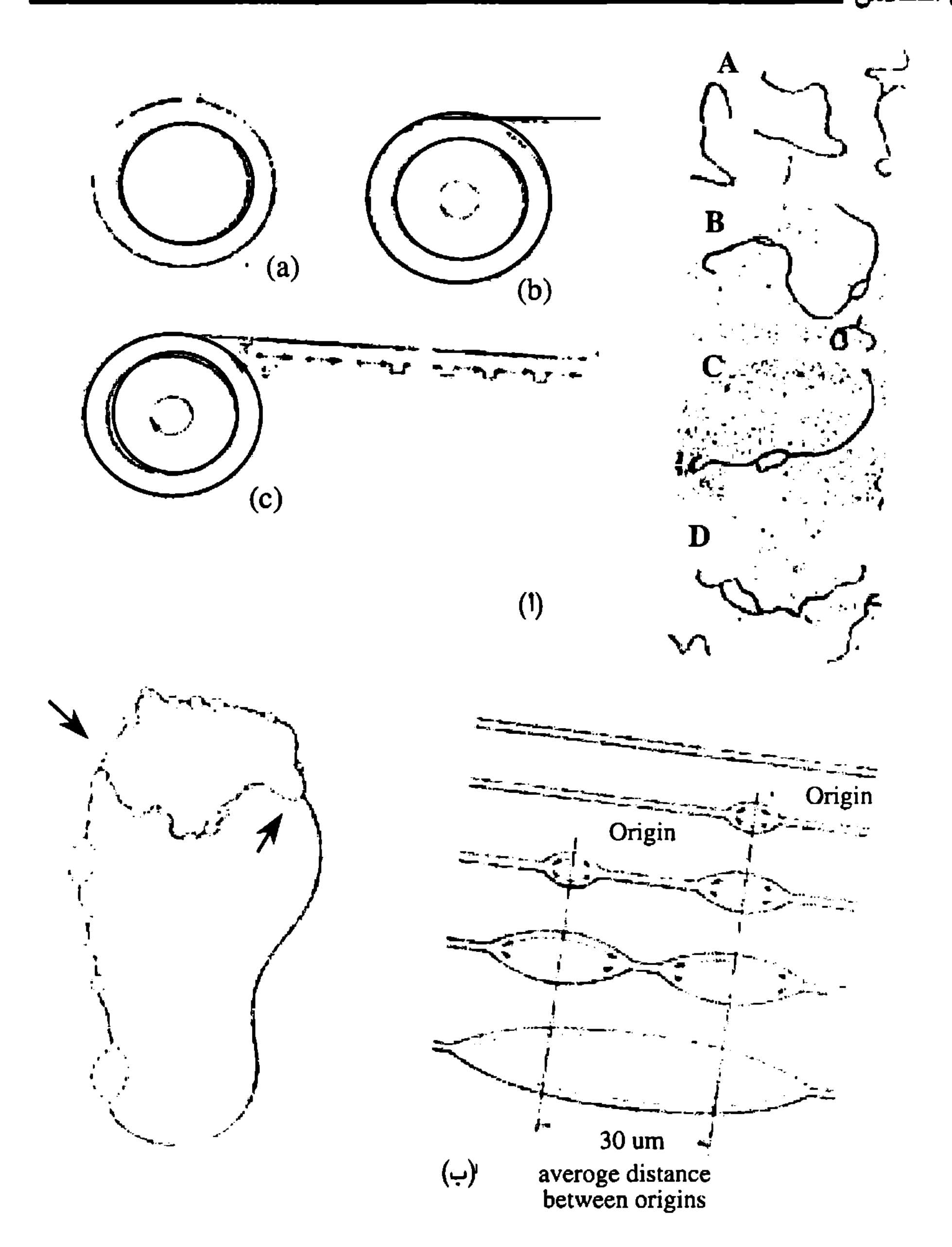
عند بدء عملية التضاعف، يتم انفكاك الشريطين المكونين للولب الحلزوني مما يستوجب دوران الجزيئة حول نفسها، وكل دورة مكونة من عشر قواعد ستؤدي إلى انفصال جزء من اللولب، وقد أثبتت التجارب أن سرعة الدوران تتراوح ما بين أربعة إلى عشرة آلاف دورة في الدقيقة، وحسب نوع الخلية، وهذا العدد ليس مستحيلاً، وإن كان من الصعب تصور آلية الدوران لجزيئة طولها مليمتر واحد ملتفة التفافاً خارقاً حول نفسها بإحكام وداخل الخلية، ويسيطر على عملية الانفكاك ثم الدوران عدد من الإنزيمات والبروتينات - سيتم تناولها فيما بعد.

4) اشارة بدء التضاعف Signal of initation:

إن وجود موقع معين تبدأ منه عملية التضاعف يستلزم تمييز هذا الموقع- فيزياوياً أو كيمياوياً- واحتمال ارتباطه بعدد من الإنزيمات ولكن لا أحد يعرف الشيء الكثير عن كيفية بدء عملية التضاعف، وعن نوع الإشارة التي تبدأ من خلالها العملية.

5) معدل سرعة العملية Rate of replication:

تعتمد سرعة التضاعف على درجة الحرارة وكمية الغذاء، وعوامل أخرى عديدة،



شكل (6 - 2): أ - بدء التضاعف في كروموسوم فيروس SV 40 الدائري المغلق.

ب - بدء التضاعف في كروموسوم اللبائن

منها خارجية ومنها داخلية، وفي بكتريا القولون E.coli، يكون معدل سرعة التخليق الحياتي للولب الحلزوني الجديد 4500 قاعدة في الدقيقة، أو بمعدل 2225 قاعدة في الدقيقة من كل اتجاه (لأن التضاعف يتحرك باتجاهين، رغم أن سرعة كل اتجاه لا تساوي سرعة الاتجاه الآخر) مما يجعل عملية التضاعف تنتهي في أربعين دقيقة في 37°م، مما يجعل اللولب الحلزوني يدور حول نفسه 5400 دورة في الدقيقة، وهذه السرعة سرعة كبيرة لا تعادلها سرعة دوران محرك سيارة تسير بسرعة 70كم في الساعة، بينما تكون معدل سرعة التخليق الحياتي، في معظم اللبائن 3500 قاعدة في الدقيقة، ولكن هذه السرعة القليلة يعوضها وجود نقطة بداية لكل 2500 قاعدة، ومقارنة مع نقطة بداية واحدة لكل 55000 قاعدة في بكتريا القولون، وهذا يؤدي إلى انتهاء عملية تضاعف(د ن أ)DNA في اللبائن خلال 3–4 دقائق.

تقوم إنزيمات البلمرة بتطويل سلسلة الحامض النووي معدوم الأوكسجين « د ن أ DNA»، بعمليات الإصلاح وغيرها، وتصنف الى:

أ) إنزيمات البلمرة في الخلايا الابتدائية:

توجد ثلاثة إنزيمات بلمرة (كثيرية) هي:

1) إنزيم البلمرة I (DNA Polymerase I):

تم اكتشاف هذا الإنزيم وتنقيته عام 1956 من قبل العالم الأمريكي أرثر كورنبرك وجماعته Arthur Korenberg، ووجد أنه يتكون من سلسلة ببتدية واحدة وزنها الجزيئي حوالي 109000، وتحوي ذرة واحدة من الزنك لكل جزيئة إنزيم. ويحفز الإنزيم للعمل وجود ايون المغنيسيوم أولاً، ووجود قالب template يتصل به الإنزيم ليبدأ عمله ثانياً.

لإنزيم البلمرة I ثلاث نشاطات، نشاط بلمري من النهاية الخماسية إلى النهاية الثلاثية (5' ⟵ 3') ونشاط إنزيمي خا رجي «اكسونيوكليزي exonucleolytic activity من النهاية الخماسية إلى النهاية الثلاثية (5' ⟵ 3')، ونشاط إنزيمي خارجي «اكسونيوكليزي» من النهاية الثلاثية إلى النهاية الخماسية (3' ⟵ 5')، واعتماداً على هذه النشاطات الثلاث، يقوم الإنزيم بإصلاح الأخطاء الواقعة في أثناء عملية التضاعف، وقص (ر ن أ) البادئ Primer RNA.

2) إنزيم البلمرة II (DNA Polymerase II):

يتكون من سلسلة ببتدية واحدة، يتراوح وزنها الجزيئي بين 90000 – 12000، وله نشاط بلمري من النهاية الخماسية إلى النهاية الثلاثية ('5 ⟵ '3). ونشاط إنزيمي خارجي من النهاية الثلاثية إلى النهاية الخماسية ('5 ⟵ '3) فقط.

3) إنزيم البلمرة III (DNA Polymerase III):

يتكون من ثلاث وحدات ثانوية، يبلغ وزنها الجزيئي مجتمعة 180000، وعند تنشيطه، يقوم بتكوين مركب معقد مع ست وحدات ثانوية أخرى ليصبح الوزن الجزيئي التقريب 55000 ويدعى «أنزيم البلمرة III المعقد DNA Polymerase III complex»، ولكن لا يزال التركيب النهائي لهذا الإنزيم محل تساؤلات عدة، ولا أحد يعرف التركيب الدقيق للإنزيم أو كيفية عمله تماماً، رغم أهميته الكبيرة في التضاعف.

يحتاج الإنزيم وجود أيون المغنيسيوم والبادئ Primer والقالب template لبدء عمله، حيث يقوم بتطويل سلسلة الحامض باتجاه الطرف الثلاثي من الخماسي ('3 ⟵ '5) ونشاطاته الإنزيمية ثلاثة، مشابهة لنشاطات إنزيم البلمرة I (نشاط بلمري ('5 ⟵ '3) ونشاط إنزيمي خارجي ('3 ⟵'5) ونشاط إنزيمي خارجي ('3 ⟵'5).

ب) إنزيمات البلمرة في الخلايا الحقيقية

تمت تنقية أربعة إنزيمات بلمرة في الخلايا الحقيقية، مشابهة لإنزيمات بلمرة الخلايا الابتدائية، فيما عدا افتقادها للنشاط الإنزيمي الخارجي exonucleolytic activity وهي:

1) إنزيم البلمرة (DNA Polymerase):

يتكون من أربع وحدات ثانوية subunits، ووزنة الجزيئي 300000 تقريباً. يوجد في النواة ويزداد نشاطه مع نمو الخلية، ويكون مسؤولاً عن عملية التضاعف الكروموسومي.

2) ا نزيم البلمرة B (DNA Polymerase B):

يتكون من سلسلة ببتدية واحدة، يبلغ وزنها لجزيئي التقريب45000، يوجد في النواة، ويكون مسؤولاً عن عملية الاصلاح.

ولا يوجد أي دليل يثبت أن هذا الإنزيم يقوم بلحم أو ربط سلاسل (ر ن أ) البوليمرية مع بعضها (شكل 6-4).

3) إنزيم البلمرة (DNA Polymerase Y):

يتكون من سلسلة ببتدية واحدة، يبلغ وزنها الجزيئي التقريبي 140000، يوجد في المايتوكوندريا، وبكميات قليلة في النواة والبلاستيدات، ويكون مسؤولاً عن تضاعف د ن أ المايتوكوندريا والبلاستيدات.

4) إنزيم البلمرة S (DNA Polymerase S):

لا توجد معلومات متوفرة عن هذا الإنزيم الذي تم اكتشافه حديثاً في نخاع عظم الأرنب وكبد العجل.

جـ) إنزيمات البلمرة في الفيروسات:

يوجد إنزيم بلمرة فريد من نوعه يدعى «إنزيم بلمرة ر ن أ المعتمد على (د ن أ) "RNA-dependent DNA polymerase" الذي يعمل عاملاً مساعداً في التخليق الحياتي لنسخة (د ن أ) في (ر ن أ) الفيروسي الذي يمكن إدخاله ضمن «مجموع جينات المضيف "Host genome".

أنزيمات وبروتينات التضاعف الأخرى:

يلعب ما لا يقل عن 20 إنزيماً وبروتيناً أدواراً مهمة في عملية تضاعف الحامض النووي معدوم الأوكسجين، فضلاً عن إنزيمات البلمرة، وأهمها:

1) الإنزيمات اللولبية «هيليكيس "DNA Helicases- DH-

هي إنزيمات متعددة تعمل بالاشتراك مع البروتينات الملتصقة بـ (د ن أ) حيث تقوم بفك قطعة صغيرة من اللولب الحلزوني قبل بداية شوكة التفرع بقليل، كما انها تقوم بإطلاق الطاقة اللازمة لبدء التضاعف من خلال تحليلها المائي لجزيئات ATP و ADP ومجموعة فوسفات محررة الطاقة. وأهم أنواعها DHIII, DHII, DHI, rep protein وغيرها، وتسمى أحياناً «بروتينات انحلال (د ن أ) DNA unwinkding protein».

2) البروتينات الملتصقة بـ (د ن أ) DNA Binding procteins (DBP):

هي بروتينات تلتصق بإحكام وقوة على كل شريط مفرد في اللولب الحلزوني، لمنعه من الالتفاف حول مثيله الاخر وإعادة تكوين اللولب، وكل بروتين يستطيع السيطرة على 10-20 نيوكليوتايد ومنعه من تكوين أواصر هيدروجينية مع النيوكليوتايدات المقابلة له، وتتم إزالة هذه البروتينات من خلال إنزيمات البلمرة، علماً أنها لا تستطيع الالتصاق بلولب حلزوني متكامل، ولهذا فهي لا تستطيع العمل إلا بعد قيام «الإنزيمات اللولبية بعملها»، وتسمى هذه البروتينات أيضاً «البروتينات مخلخلة ثبات اللولب Helix .Destablizing (HD) proteins

3) الإنزيمات مجزئة الموقع «توبوايسومر» Topoisomers

عند قطع أحد شريطي اللولب الحلزوني (أو كليهما) فإنه سيدور حول نفسه بسرعة كبيرة، قد تصل 10000 دورة في الدقيقة، وهذه السرعة ستحطم الخلية، ولهذا فلا بد من وجود «أداة» تسمح لجزء صغير من الكروموسوم بالدوران بسرعة ليتضاعف، ثم توقفه، وتسمح بالجزء التالي وهكذا، وهذه الأداة المسيطرة على الدوران The swivel هي الإنزيمات مجزئة الموقع التي تقوم بقطع ولحم شريط (د ن أ) المفرد في اللولب الحلزوني كل 100-500 نيوكليوتايد - حسب نوع الخلية-، وبصورة مستمرة، ويمكن تصنيفها إلى نوعين:

أ) النوع الأول Type I: وتسمى «إنزيمات غلق الثلمة Nicking closing ensyme» حيث إنها تقوم بقطع (إحداث ثلمة) في الملفات الفائقة Supercoils مما يؤدي إلى ارتخاء اللولب الحلزوني، ثم تعيد لحمه (إعادة تكوين الأوامر الفوسفاتية بسرعة، مما يؤدي إلى اعادة تكوين الملفات الفائقة، من ملفات فائقة سالبة إلى ملفات فائقة موجبة (تدور باتجاه عقرب الساعة).

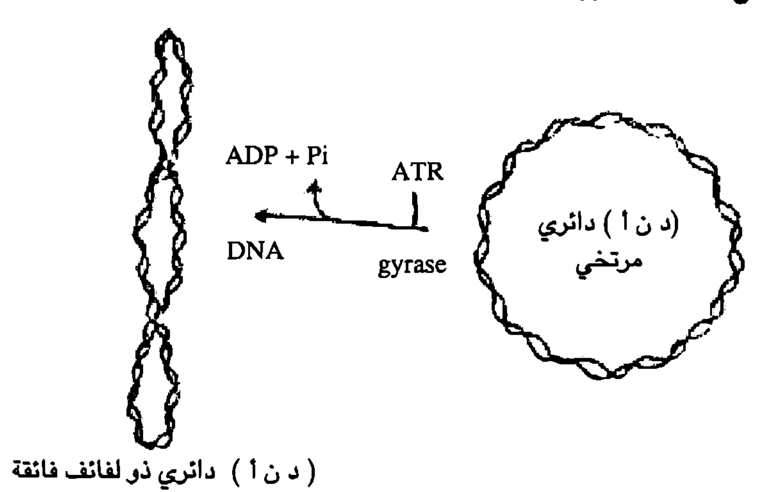
ب) النوع الثاني Type II: هي مجموعة إنزيمات، لا تقوم بإحداث ثلمة ولحمها فقط في اللولب الحلزوني الدائري المغلق، وإنما تحلل جزيئات ATP إلى ADP و فوسفات لإنتاج طاقة تستعمل لهذا الغرض وأهمها «الإنزيم الدائري DNA gyrase» الذي يتكون من أربع وحدات ثانوية B يبلغ وزنها الجزيئي الكلي400000 تقريباً، ويعمل هذا الإنزيم - ليس عن

طريق تكوين ثلمة ثم لحمها كما كان يعتقد سابقاً-، وإنما يقص كلا الشريطين لقطعة من (د ن أ) عبر قطعة أخرى من الجزيئة من خلال فجوة مؤقتة، ثم يعيد متوصيل الثلمة مرة أخرى لانه يثبت نفسه على أطراف الأشرطة المقطوعة، وفي الوقت نفسه تحدث عملية التضاعف لجزء (د ن أ) المرتخي من خلال الفجوة التي كونها، والحقيقة أن معظم الإنزيمات مجزئة الموقع تكون روابط تساهمية مؤقتة مع جزيئة (د ن أ) إلى انتهاء عملية التضاعف (شكل6-3).

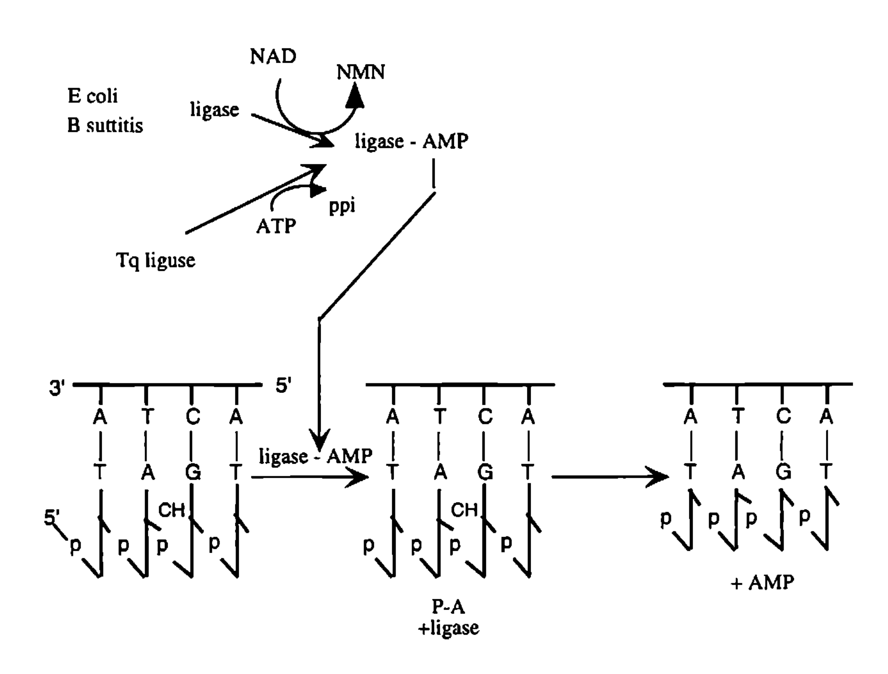
4) الإنزيمات اللاحمة DNA ligase:

هي مجموعة إنزيمات تقوم بربط سلاسل (د ن أ) الصغيرة المتكونة مع بعضها البعض من خلال تكوين «أواصر فوسفاتية phosphodiester bonds» مما يؤدي إلى تكوين سلسلة بوليمرية (كثيرية) طويلة، كما إنها تقوم بربط السلاسل متعددة النيوكليوتيدات في أثناء عملية الإصلاح، وربط قطع الوكوزاكي مع بعضها، ويوجد إنزيم لاحم واحد في بكتريا القولون، يتكون من سلسلة ببتدية واحدة، وزنها الجزيئي التقريبي75000، ويوجد نوعان من الإنزيمات اللاحمة (لا يكيز) في الخلايا الحقيقية، وكلاهما في النواة، ويوجد «إنزيم لاحم رايبوزي RNA ligase في الفيروسات وزنه الجزيئي التقريبي 41000 ويستعمل لربط (د ن أ) DNA مع (ر ن أ) RNA لتكوين «هجين (د ن أ) - (ر ن أ) DNA - RNA Hybrid.

ومن المحتمل كما يظن أكثر العلماء - أن سرعة التخليق الحياتي للحامض النووي أسرع بكثير داخل الخلية الحية منها خارج الخلية



شكل (6 - 3): تكون (د ن أ) ذي لفائف فائقة واسطة DNA من خلال قطع الشريطن ولحمه انزيم دائري



شكل (6 - 4):وظيفة وعمل DNA Ligase انزيم لاحم

قطع أوكوزاكي Okazaki Framents

أشارت معظم الدراسات إلى أن عملية تصنيع شريطي اللولب الحلزوني تبدأ من الطرف الخماسي لأحد الشريطين، ومن الطرف الثلاثي في الشريط الآخر، ويعني ذلك، أن عملية التضاعف تسير باتجاهين أحدهما من '5 ⟵ '3 والآخر من '3 ⟵ '5، ولكن جميع الأبحاث والدراسات أشارت في الوقت نفسه إلى أن جميع إنزيمات البلمرة تبلمر باتجاه '5 ⟵ '3 فقط،فضلاً عن أن عملية التضاعف تحتاج مجموعة هيدروكسيل حرة في الطرف الثلاثي، ويعني ذلك عدم استطاعة عملية التضاعف السير باتجاه '3 ⟵ '5 عكس مما هو عليه في الواقع. وقد بقي هذا التناقض لغزاً محيراً للعلماء إلى أن استطاع العالم الياباني ريجي أوكوزاكي Reiji Okozaki في عام 1968 حل هذا التناقض، من خلال اكتشافه قطعاً صغيرة من (د ن أ) متصلة بأحد الشريطين، يبلغ طول كل منها 1000 – 2000 نيوكليوتايد في الخلايا الابتدائية، و 100–200 نيوكليوتايد في الخلايا الحقيقية، ولكي تتكون هذه القطع، يتم صنع سلسلة قصيرة من ر ن أ RNA باتجاه '3 ⟵ '5، وتسمى «(ر ن أ)البادئ RNA primer»، من جزء قصير في أحد شريطي اللولب، وبمساعدة مجموعة إنزيمات تدعى «الإنزيمات البادئة Primase» وسيعمل(ر ن أ) البادئ كقالب template، إذ تضاف إلى نهايته الثلاثية الحرة 3' end ديوكسي رايبونيوكليوتايدات ثلاثية الفوسفات dNTP «بإنزيم البلمرة III المعقد، وبمعدل 100-2000-100 نيوكليوتايد (حسب نوع الخلية)، ثم تتم إزاحة «(ر ن أ)البادئ» من خلال النشاط الإنزيمي الخارجي '5 ⟵ '3 لإنزيم البلمرة I، الذي يقوم بعد ذلك –من خلال نشاطه البلمري '5 ⟵ '3 بإضافة قواعد بصورة تدريجية لملئ الفراغ الذي تركه «(ر ن أ) البادئ»، وأخيراً يتم اللحم النهائي بالإنزيمات اللاحمة.

الجينات المسيطرة على عملية التضاعف

يسيطر ما لا يقل عن 30 جيناً على عملية التضاعف في بكتريا القولون، وتتأثر هذه الجينات بنواتج جينات أخرى. فضلاً عن تأثرها بالعوامل الفيزياوية أو الكيماوية. وأهم هذه الجينات:

الجينات	الوظيفة
dna A/G/L	تطويل السلسلة واستمرار التضاعف
dna B	تكوين الإنزيمات البادئة
dna C/D	بدء التضاعف (احتمالاً) وتطويل السلسلة
dnaE/N/X/Z	تكوين إنزيم البلمرة III
dna H/S	تكوين قطع أوكوزاكي (ربما؟)
dna K/J/P	بدء عملية التضاعف
dna T	بدء عملية التضاعف
pol a	تكوين إنزيم البلمرة II
lig	تكوين الإنزيم اللاحم (لايكيز)
ssb	تكوين البروتينات الملتصقة
cou/na/A	تكوين الإنزيمات الدائرية DNA gyrase

آلية التضاعف The mechanism of Replication

1) يقوم عدد من الجينات بإنتاج مركبات إنزيمية وبروتينية تحفز الإنزيمات مجزئة الموقع Topoisomers على الالتصاق باللولب الحلزوني، إذ تعمل هذه الإنزيمات (توبوايسومر) على السيطرة على دوران اللولب Swivel من خلال قطع ولحم شريطي اللولب باستمرار.

2) تعمل الإنزيمات اللولبية «هيليكس Helicases» على إبعاد شريطي اللولب الحلزوني عن بعضهما لمسافة قصيرة تسمح بالتصاق البروتينات الرابطة لـ (د ن أ) DNA Binding proteins (DBP) على كل شريط مما يبقيهما منفصلين، وتستعمل الطاقة الناتجة من تحلل ATP إلى ADP وفوسفات نتيجة تأثير الإنزيمات اللولبية لهذا الغرض

3) يبدأ إنزيم البلمرة III المعقد DNA Polymerase III complex بالعمل من الطرف الخماسي الحر إلى الطرف الثلاثي ، ('5 ← '3)مضيفاً قواعد نتروجينية جديدة إلى هذا

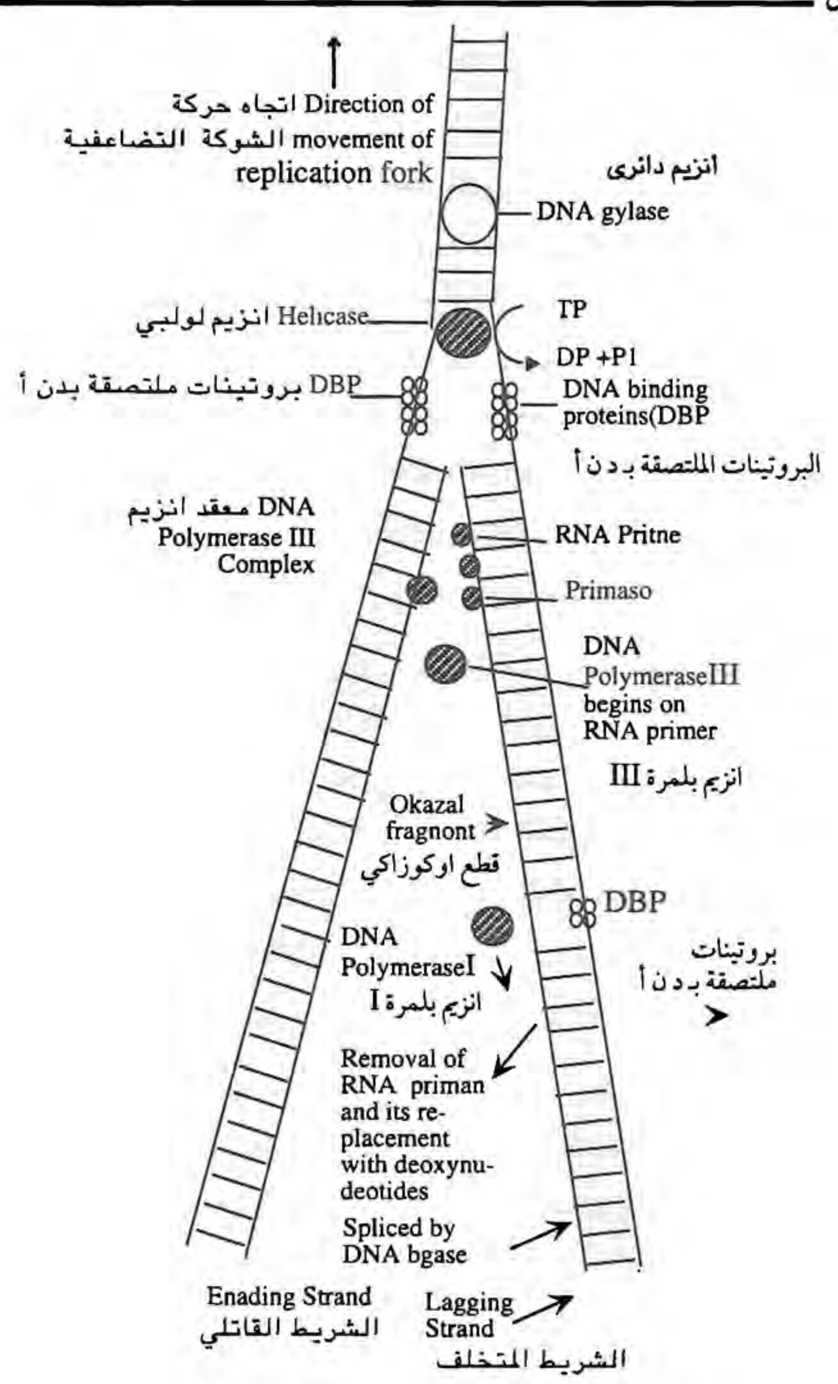
الشريط المسمى «الشريط القائد Leading Strand» لتكوين لولب حلزوني جديد.

4) في الوقت نفسه، يتم تحفيز «الإنزيمات البادئة Primase» -من خلال سلسلة معقدة من التأثيرات الجينية والإنزيمية – لبدء عملية تكوين سلاسل من «(ر ن أ) البادئ primer RNA » على مسافات متفرقة من الشريط الثاني، والمسمى «الشريط المتخلف Lagging strand» الذي يبدأ من الطرف الثلاثي الحر إلى الطرف الخماسي(5' ⟵ 3').

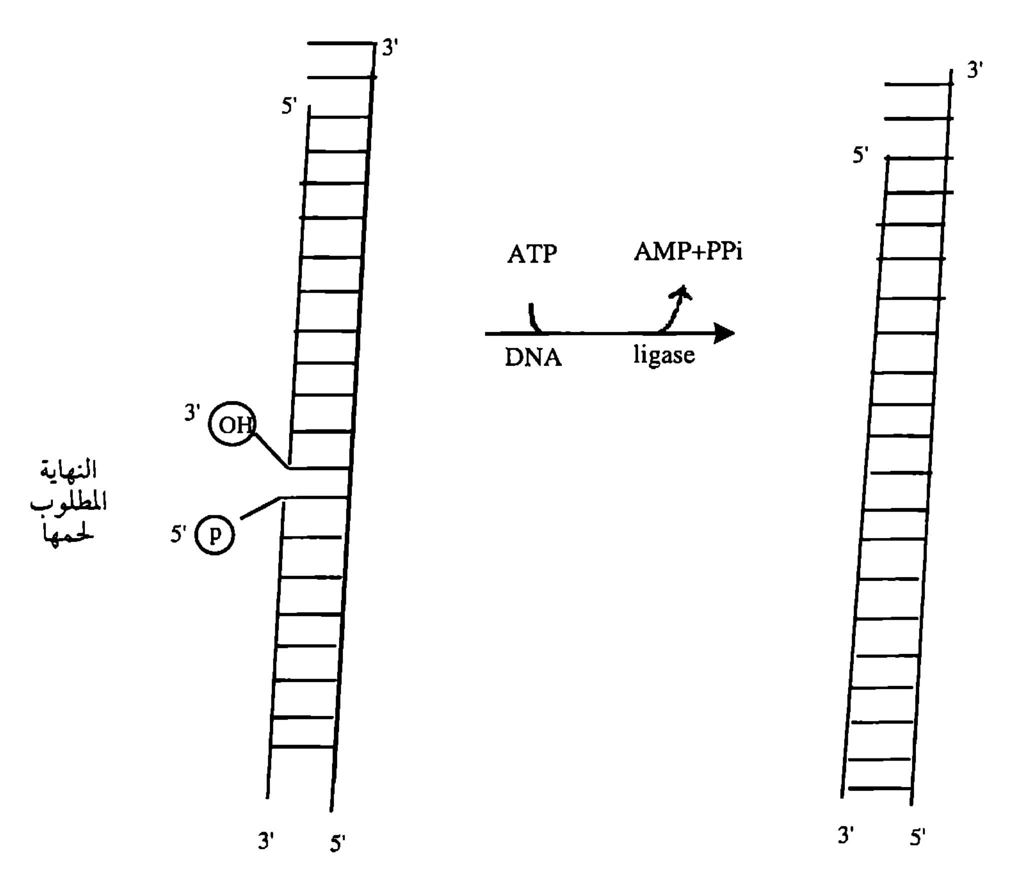
5) يقوم إنزيم البلمرة III المعقد بإضافة قواعد نتروجينية إلى سلاسل ر ن أ البادئة، مما يؤدي إلى تكون قطع أوكوزاكي Okozaki Fragments التي يصل طولها إلى نحو 1000 – 2000 نيوكليوتايد في الخلايا الابتدائية، ونحو 100–200 في الخلايا الحقيقية.

6) يقوم إنزيم البلمرة DNA polymerase I I من خلال نشاطه الإنزيمي الخارجي (5' ⟵ 3') بإزالة سلاسل (ر ن أ) البادئة قاعدة فقاعدة، ويضع محلها قواعد ملائمة.

7) يتم لحم (أو ربط) قطع أوكوزاكي المتفرقة مع بعضها – بعد إزالة ر ن أ البادئ -بالإنزيمات اللاحمة DNA ligase التي تكون أواصر فوسفاتية بين مجموعة الهايدروكسيل في الطرف الثلاثي 3' -OH الممتد، وبين مجموعة الفوسفات في الطرف الخماسي لقطع أوكوزاكي 5' -PO_4، وتحتاج العملية إلى طاقة يمكن الحصول عليها من تحلل NDA (في البكتريا) أو ATP (في الخلايا الحقيقية) شكل 16-6. والشكل (16-5) يتضمن ملخصاً لأهم خطوات التضاعف.



شكل (6 - 5): ملخص لعملية التضاعف وأهم انزيماتها

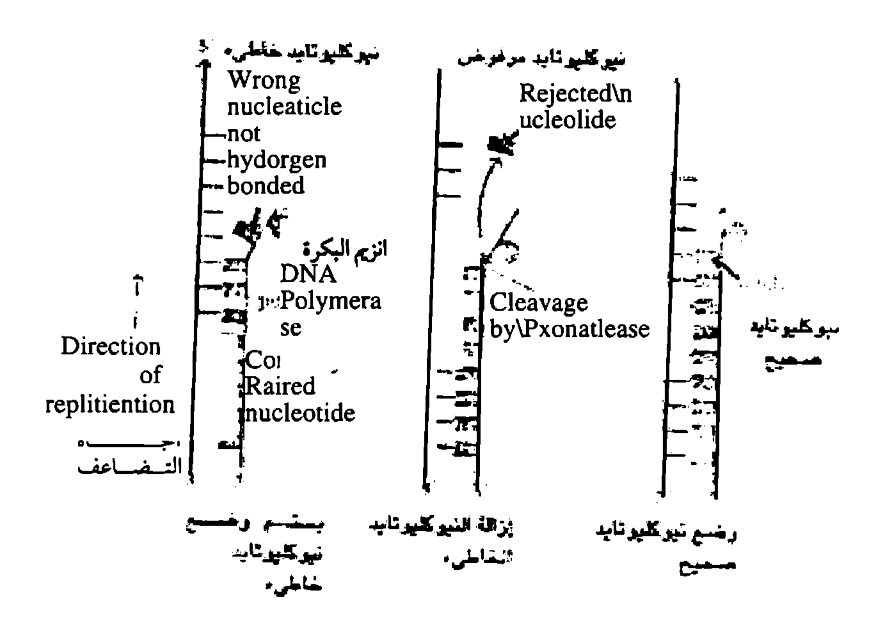


شكل (6 - 6):التحام قطع اوكوزاكي

إصلاح الأخطاء

بعد أن يقوم إنزيم البلمرة I أو إنزيم البلمرة III المعقد بوضع قاعدة نتروجينية معينة في موضعها باتجاه (3 ⟵ '5)، يعود اليها مرة أخرى باتجاه ('5⟵ '3) للتأكد من نوعها وصحة وضعيتها، فاذا اكتشف أحد الإنزيمين أن القاعدة موضوعة بشكل خاطئ، أو انها لا تطابق المواصفات (كوضع الادنين محل الكوانين) فإنه سيقوم بازالتها من خلال نشاطه الخارجي ('3⟵ '5) ووضع قاعدة صحيحة محلها (شكل6-7). وتسمى هذه العملية «القراءة التصحيحية Proofreading، ولهذا فاحتمال وقوع خطأ (وضع قاعدة محل اخرى)

هو 10٪ ومعدل اخطاء عملية التضاعف بصورة عامة لن يزيد عن 1–10٪ على أكثر تقدير.



شكل (6 - 7): القراءة التصحيحية

التضاعف في الخلايا الحقيقية

تعد عملية التضاعف في الخلايا الحقيقية أكثر تعقيداً من تضاعف الخلايا الابتدائية، نظراً لتعدد الكروموسومات في الخلايا الحقيقية، فضلاً عن تعقد تركيبها، ورغم أن هناك القليل من المعلومات المتوفرة لدى العلماء عن ماهية التضاعف في الخلايا الحقيقية، إلا أن الخطوات التي تلي فك أو ابتعاد شريطي اللولب عن بعضها هي مشابهة -تقريباً- لتلك التي تحدث في الخلايا الابتدائية، حيث توجد إنزيمات بلمرة وإنزيمات لولبية وإنزيمات لاحمة، فضلاً عن وجود قطع اوكوزاكي في الخلايا الحقيقية.

التضاعف في الفيروسات.

1) التضاعف في الفيروسات المحتوية (د ن أ) مفرد.

عند اختراق (د ن أ) الفيروس المفرد خلية البكتريا أو خلية حقيقية، يقوم بتحليل د ن أ البكتريا أو(د ن أ) الخلية الحقيقة، ثم يعمل قالباً Template- مستعملاً إنزيمات التضاعف في البكتريا- لتكوين شريط (د ن أ) متكامل معه، ويندمج الشريطان معاً لتكوين لولب حلزون مزدوج (شكل تضاعفي Replicative form» حيث يعمل هذا اللولب كقالب لإنتاج لوالب حلزونية مزدوجة، ثم تعمل هذه اللوالب (الأشكال التضاعفية) كقوالب لإنتاج أشرطة (د ن أ)مفردة، ثم يتم إحاطة كل شريط بغلاف بروتيني، وبعد استهلاك المواد العضوية في خلية البكتريا وتحللها، تنطلق الفيروسات إلى خلية بكتيرية أخرى أو خلية حقيقية.

2) التضاعف في الفيروسات المحتوية (د ن ا)مزدوج.

تتم عملية التضاعف وفقاً لالية التضاعف في البكتريا أو الخلايا الحقيقية، ويستعمل (د ن أ) الفيروس إنزيمات التضاعف في الخلايا الابتدائية أو الحقيقية.

3) التضاعف في الفيروسات المحتوية(ر ن ا)

عند اختراق ر ن أ RNA الفيروس الخلية الابتدائية أو الحقيقية، يبدأ باستعمال إنزيمات (ر ن أ) البادئة Primases لبدء تكوين أشرطة ر ن أ،كما يستعمل إنزيمات بلمرة (ر ن أ) Polymerases للعمل على ربط القواعد النتروجينية ببعضها.

التضاعف في البلازميدات

تعد آلية التضاعف في البلازميدات عملية معقدة، فهي تشابه آلية التضاعف في الفيروسات ذات الشريط المفرد أكثر من مشابهتها عملية تضاعف البكتريا. ولكن عملية التضاعف هذه لا تؤثر على(د ن أ) البكتريا الموجودة فيها البلازميد.

مراجع الفصل السادس

Alberts, B. and sternglanz, R.. Nature, 269 (1977) 655.

Bishop, J. M., Cell, 42 (1985) 23.

De Pamphilis, M. L. and Wasserman. P.M.. Annu. Rev. Biochem. 42 (1980) 627.

Hara. K. et al, Proc. Natl. Acad. Sci., 77 (1980) 462.

Hartwell, L.H. et al, Science, 183 (1974) 46.

Heldin, C. and Westermark, B., Cell. 37 (1984) 9.

James, R. and Bradshaw, R.A. Annu. Rev. Biochem., 53 (1984) 259.

Johnson. R.T. and Rao. P.N. Nature, 226 (1970) 717.

Loskey. R. A. and Harland, R.M., Cell. 24 (1981) 283.

Mcknight, S.L. and Miller, O.L. Jr., Cell, 17 (1979) 551.

Wang, J.C., Sci. Amer., 247 (1982) 94.

Wharton. K.A. and Johansen, K.M. and Johansen, K.M., Cell, 43 (1985) 567.

الفصل السابع

بعض أوجه الاستخدامات الإحصائية في الوراثة

Some Statistical Methods applied in Genetics

- الاحتمال
- مقدمة.
- قاعدة الإضافة
- قاعدة الضرب
- نظرية ذات الحدين
- التوزيع ذو الحدين
- درجة الحرية
- اختبار مربع كاي
- الانحراف

الفصل السابع

بعض أوجه الاستخدامات الإحصائية في الوراثة

Some Statistical Methods applied in Genetics

الاحتمال Probability

مقدمة

يعرف الاحتمال أنه «دراسة التجارب العشوائية» أو «نسبة حصول حادثة معينة من مجموع عدد الأحداث»، ففي حالة رمي قطعة من النقود، فمن المؤكد أن الصورة ستظهر بعد عدد من الرميات، ويساوي:

احتمال ظهور الصورة (P) = عدد مرات ظهور الصورة (S) / عدد مرات رمي القطة (n)

ويكون:

احتمال ظهور الصورة P + احتمال ظهور الكتابة q = 1

وأما في حالة رمي حجر النرد في الطاولة، فإن احتمال الحصول على رقم واحد معين من الأرقام هو($\frac{1}{2}$ =0.167)، ومجموع احتمالات الحصول على جميع الأرقام =1 بينما تعد قيمة الاحتمال صفراً في حالة عدم حدوث حادثة معينة بصورة مطلقة، ولهذا يتراوح الاحتمال بين الصفر والواحد (1,0) بينما يكون احتمال ظهور صورة أو كتابة هو 50% أو 0.5 لكل منهما، فيكون الاحتمال (0.5 ، 0.5) بينما يكون احتمال ظهور أحد أرقام حجر النرد هو ($\frac{1}{6}$ ، $\frac{5}{6}$)، ولهذا تسمى عملية ظهور صورة قطعة النقود أو رقم في حجر النرد «حدثاً متنافساً Mutually exclusive event بينما تدعى عملية محاولة الحصول على «حدث متنافس «ب» الاختبار Trail أو «اختيار عينة Sampling»، وبما أن عامل «الحظ Chancd» يلعب دوراً مهماً أثناء عملية «الاختبار» باستمرار، لذا يجب إجراء أكثر من اختبار واحد ليتم حساب «الاحتمال» بصورة صحيحة، وكلما زاد عدد الاختبارات زادت صحة المعلومات، وهذا ما فعله «مندل» -مثلاً- حيث تلافى أخطاء جميع الباحثين قبله من خلال استعمال عدد كبير من العينات لتلافي عامل الحظ. يتم تطبيق الكثير من قواعد الاحتمال في جميع المجالات العلمية

والعملية في الحياة، ومن أهم قواعد الاحتمال القاعدتين الآتيتين:

1- قاعدة الاضافة Rule of addition

تنص هذه القاعدة على:

«يكون مجموع نسب احتمال حصول حادثة معينة أو حصول حوادث بديلة لها العدد «1».

مثال (1): يكون احتمال الحصول على صورة عند رمي قطعة نقود مرة واحدة هو (س) والمساوي (0.5)، بينما يكون احتمال الحصول على كتابة هو (ص) المساوي (1- س)، لأن مجموع الاحتمال يساوي واحداً دائماً، وتعد (س،ص) الحادثتين المتنافستين الوحيدتين في هذه الحالة.

مثال (2): يكون احتمال الحصول على رقم معين عند رمي حجر النرد هو ($\frac{1}{6}$ ، $\frac{5}{6}$) لانه حدث متنافس من مجموع ستة احداث متنافسة، وكما يأتي:

احتمال الحصول على رقم = $\frac{1}{6}$

احتمال الحصول على رقمين معينين = $\frac{1}{6} + \frac{1}{6} = \frac{1}{3}$

احتمال الحصول على ثلاثة أرقام معينة = $\frac{1}{6} + \frac{1}{6} + \frac{1}{6} = \frac{1}{2}$

احتمال الحصول على جميع الأرقام=

$$\frac{1}{6} + \frac{1}{6} + \frac{1}{6} + \frac{1}{2} + \frac{1}{6} + \frac{1}{6} = 1$$

2- قاعدة الضرب Multiplication Rule

تنص هذه القاعدة على:

«تكون نسبة احتمال حصول حادثة معينة وأحداث نقيضة لها في الوقت نفسه مساوية لحاصل ضرب نسبة وقوع هذه الاحداث».

مثال (1) عند رمي قطعة من النقود مرتين، فما هو:

احتمال ظهور صورة من الاختبار الأول =0.5

احتمال ظهور صورة من الاختبار الثاني =0.5

احتمال ظهور صورة من الاختبارين = 0.5 × 0.5 = 0.25.

احتمال ظهور كتابة من الاختبار الأول =0.5

احتمال ظهور كتابة من الاختبار الثاني =0.5

احتمال ظهور كتابة من الاختبارين =0.5 × 0.5 = 0.25

احتمال ظهور صورة ثم كتابة من الاختبارين = 0.25 + 0.25 =0.5

مثال (2): تم اختيار ثلاث كرات واحدة تلو الأخرى من وعاء يحتوي 7كرات حمر و3 بيض، فما هو

أ- احتمال أن تكون الكرة الأولى حمراء.

ب- احتمال أن تكون الكرتان الأوليتان حمراوين.

جـ- احتمال أن تكون الكرة الثالثة بيضاء.

د- احتمال أن تكون الكرة الرابعة بيضاء

الحل

أ- احتمال كون الكرة الاولى حمراء = $\frac{7}{10}$

ب- إذا كانت الكرة الاولى حمراء، فيعني ذلك بقاء 6 كرات حمر في الوعاء، ولهذا فإن:

احتمال كون الكرة الثانية حمراء = $\frac{6}{9}$

احتمال كون الكرتين الأوليتين حمراوتين =

$$= \frac{7}{10} \text{ x } \frac{6}{9} = \frac{123}{90} = \frac{41}{30}$$

جـ- تكون عدد الكرات الباقية في الوعاء ثمانية، منها 5 حمر و 3 بيض، ولهذا فإن

احتمال كون الكرة الثالثة بيضاء = $\frac{3}{8}$

احتمال كون الكرتين الأوليتين حمراوتين والثالثة بيضاء =

$$= \frac{7}{10} \times \frac{6}{9} \times \frac{3}{8} = \frac{7}{40}$$

د- احتمال كون الكرة الرابعة بيضاء= $\frac{2}{7}$

احتمال تسلسل الكرات $= \frac{7}{10} \times \frac{6}{9} \times \frac{3}{8} \times \frac{2}{7} = \frac{1}{20}$

مثال (3): تتكون عائلة من أربعة ذكور وثلاث إناث، فما احتمال أن يكون تسلسل الطفل ذكراً ثم تليه أنثى ويليها ذكر وهكذا؟

احتمال كون الطفل الأول ذكراً= $\frac{4}{7}$

احتمال كون الطفل الثاني انثى= $\frac{3}{6}$

احتمال تسلسل الأطفال (ذكراً ثم أنثى)=

$$= \frac{4}{7} \cdot \frac{3}{6} \cdot \frac{3}{5} \cdot \frac{2}{4} \cdot \frac{2}{3} \cdot \frac{1}{2} = \frac{23}{630}$$

نظرية ذات الحدين Binomial Theorum

يمكن استعمال قاعدتي الإضافة والضرب للبرهنة على «الاحتمال في العينات الصغيرة، ولكن هذه العمليات تزداد تعقيداً كلما زاد حجم العينة، ولهذا تستعمل نظرية ذات الحدين للبرهنة على أن القيم التي يتم الحصول عليها هي صحيحة، فضلاً عن تسهيلها إيجاد قيم الاحتمالات.

تكون معادلة ذات الحدين كما يأتي:

$$(p + q)^n = \sum_{10}^{n} \binom{n}{r} p^{n-r} q^r$$

علماً أن PوQ هما احتمالات حصول أحداث متنافسة متبادلة، و n هو حجم المجموعة الاختبارية، بينما r هو عدد صحيح موجب.

يجب ملاحظة الخواص الاتية لمفكوك $(p=q)^n$ n كما يأتي:

1- يعد في المفكوك n+1 حداً.

2- يكون مجموع أسي p وq في كل حد مساوياً لـ n.

3- يتناقص أس p من n إلى الصفر، بينما يتزايد اس q من الصفر إلى n.

4- تتساوى معاملات الحدود التي تبعد عن بداية المفكوك ونهاية المفكوك بالمقدار نفسه.

امثلة على كيفية فك المعادلات:

$(p+q) =1$

$(p+q)^1=p + q$

$(p+q)^2 = p^2 + 2p q + q^2$

$(p+q)^3 = p^3 + 3p^2 q + 3pq^2 +q^3$

$(p+q)^4 = p^4 + 4p^3 q + 6p^2q^2 + 4pq^3 + q^4$

$(p+q)^5 = p^5 + 5p^4 q + 10p^3q^2 + 10p^2q^3 + 5pq^4 + q^5$

$(p+q)^6 = p^6 + 6p^5 q + 15 p^4q^2 + 20p^3q^3 + 15p^2q^4 + 6pq^5 + q^6$

يمكن ترتيب معاملات قوى ((p+q في «مثلث باسكال» ويمكن الحصول على أي عدد في المثلث من خلال جمع العددين الموجودين فوقه:

1

1 1

1 2 1

1 3 3 1

1 4 6 4 1

1 5 10 10 5 1

1 6 15 20 15 6 1

1 7 21 35 35 21 7 1

1 8 28 56 70 56 28 8 1

– مثلث باسكال –

امثلة حسابية

مثال (1): ما هي توقعات جنس الأطفال في عائلة مكونة من4 أطفال؟

$$(p+q)^4 = p^4 + 4p^3q + 6p^2q^2 + 4pq^3 + q^4$$

$$p = q = \frac{1}{2}$$

$$(p+q)^4 = (1/2)^4 + 4(1/2)^3(1/2) + 6(1/2)^2(1/2)^2 + 4(1/2)(1/2)^3 + (1/2)^4$$

تكون توقعات جنس الأطفال هي:

$p4$ = جميع الأطفال ذكور = $\frac{1}{16}$

$=4p^3q$ ثلاثة أولاد وبنت واحدة = $\frac{1}{4}$

$=6p^2q^2$ ولدان وبنتان = $\frac{3}{8}$

$=4pq^3$ ولدان وثلاث بنات = $\frac{1}{4}$

$=p^3$ جميع الأطفال إناث= $\frac{1}{16}$

مثال (2): عند تضريب نباتين هجيني الصفات، فما احتمال ظهور الصفة السائدة على الصفة المتنحية، علماً أن احتمال ظهور الصفة السائدة =4/3، واحتمال ظهور الصفة المتنحية=4/1

$p = \frac{3}{4}$ = احتمال ظهور الصفة السائدة

$q = \frac{1}{4}$ = احتمال ظهور الصفة المتنحية

$$(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$$

ولهذا يكون:

احتمال ظهور نباتات ذات صفة سائدة = 9 من 16

احتمال ظهور نباتات ذات صفة متنحية = 1من 16

احتمال ظهور نباتات تحمل صفة سائدة وصفة متنحية = 6 من 16

فتحقق النسبة المندلية 1:3:3:9

التوزيع ذو الحدين

يمكن استعمال المعادلة الآتية لتحقيق عدد مرات النجاح والفضل وليس ترتيبها:

$$b(k; n,p) = \binom{n}{k} p^k q^{n-k}$$

ويسمى $\binom{n}{k}$ معامل ذو الحدين.

مثال (1): حدثت ثلاث مرات من النجاح عند استعمال عشر محاولات، استخرج قيمة معامل ذي الحدين؟

$$\binom{n}{k} = \binom{10}{3} = \frac{10x9x8}{1x2x3} = \frac{720}{6} = 120$$

مثال (2): تم القاء قطعة نقود ست مرات، فما هو احتمال:

أ- ظهور صورتين تماماً.

ب- ظهور عدد من الصور، وبحيث تكون أربع صور أقلها احتمالاً.

جـ- عدم ظهور صورة.

د- ظهور صورة واحدة.

أ- عدد مرات النجاح = $k = 2$

عدد مرات المحاولة = $n = 6$

احتمال ظهور صورة = $p = \frac{1}{2}$

$$b(k; n,p = \binom{n}{k} p^k q^{n-k}$$

$$= \binom{6}{2} (\frac{1}{2})^2 (\frac{1}{2})^4$$

$$= \frac{6x5}{1x2} \cdot \frac{1}{4} \cdot \frac{1}{16}$$

$$= \frac{5}{64}$$

ب - k = 4 أو 5 أو6

$$b(4,6, \frac{1}{2}) + b(5,6, \frac{1}{2}) + b(6,6, \frac{1}{2})$$

$$\binom{6}{4} (\frac{1}{2})^4 (\frac{1}{2})^2 + \binom{6}{5} (\frac{1}{2})^5 (\frac{1}{2}) + \binom{6}{6} (\frac{1}{2})^6 (\frac{1}{2})$$

$$\frac{6x5x4x3}{1x2x3x4} \cdot \frac{1}{64} + \frac{6x5x4x3x2}{1x2x3x4x5} \cdot \frac{1}{64} + \frac{6x5x4x3x2x1}{1x2x3x4x5x6} \cdot \frac{1}{64}$$

$$\frac{15}{64} + \frac{6}{64} + \frac{1}{64}$$

إذن:

احتمال الحصول على أربع صور = $\frac{15}{64}$

احتمال الحصول على خمس صور = $\frac{6}{64}$

احتمال الحصول على ست صور = $\frac{1}{64}$

احتمال الحصول على صور (أقلها اربع) من ست رميات = $\frac{11}{33}$

جـ- q احتمال عدم ظهور صورة (احتمال ظهور كتابة).

$$q2 = \left(\frac{1}{2}\right)^6 = \frac{1}{64}$$

$$p + q = 1$$

$$p = 1 - q$$

$$= 1 - \frac{1}{64} = \frac{63}{64}$$

احتمال ظهور صورة واحدة:

$$= 1 - \frac{1}{64} = \frac{63}{64}$$

مثال (2): عائلة مكونة من عشرة أشخاص، ما هو عدد مرات الاحتمال بحيث:

أ- يكون ثمانية منهم ذكوراً.

ب- يكون التاسع ذكراً إذا كان الثمانية الأول ذكوراً

أ- يتم استعمال معامل ذي الحدين:

$$\binom{n}{k} = \binom{10}{8} = \binom{10}{2} = \frac{10 \times 9}{1 \times 2} = 45$$

ويعني ذلك أن عدد مرات الاحتمال هي45 احتمالاً ليكون ثمانية أطفال من الذكور.

ب- إذا كان الثمانية الأولى من الذكور، فيعني ذلك بقاء طفلين فقط، فاحتمال كون احدهما ذكراً:

$$(k)^n = (1)^2 = \frac{2x\ 1}{1} = 2$$

أي أن هنالك احتمالين فقط ليكون الطفل التاسع ذكراً.

يمكن قياس احتمال نسبة الذكور إلى الإناث باستعمال معادلة ذي الحدين.

$$(p+q)^{10} = p^{10}+10p^9q +45p^8q^2 + 120p^7q^3 + 210p^6q^4 +252\, p^5q^5 +$$
$$+ 210\, p^4q^6 + 120\, p^5q^7 + 45p^2q^8 + 10\, pq^9 + q^{10}$$

احتمال جميع الأطفال من الذكور $p^{10} = (1/2)^{10} = 1\div 1024$

احتمال ولادة تسعة ذكور وأنثى واحدة $10p^9q = (1/2)^9(1/2) = 2 \div 512$

احتمال ثمان ذكور وأنثيان $45p^8q^2 = 45(1/2)^8(1/2)^2 =45 \div 1024$

احتمال سبعة ذكور وثلاث إناث $120p^7q^3 = 120(1/2)^7(1/2)^3 = 15 \div 128$

احتمال ستة ذكور وأربعة إناث $210p^6q^4 = 210(1/2)^6(1/2)^4 = 105 \div 512$

احتمال خمسة ذكور وخمس إناث $252p^5q^5 = 252(1/2)^5(1/2)^5 = 63 \div 256$

احتمال أربعة ذكور وست إناث $210p^4q^6 = 210(1/2)^4(1/2)^6 = 105 \div 512$

احتمال ثلاثة ذكور وسبع إناث $120p^3q^7 = 120(1/2)^3\,(1/2)^7 = 15 \div 128$

احتمال ذكرين وثماني إناث $45p^2q^8 = 45(1/2)^2(1/2)^8 = 45 \div 1024$

احتمال ذكر واحد وتسع إناث $10pq^9 = 10(1/2)(1/2)^9 = 5 \div 512$

درجة الحرية Degree of Freedom

يمكن تعريف درجة الحرية بأنها: «عدد الاختيارات الحرة المتاحة للفرد» واسمها الكامل «عدد درجات الحرية Number of degree of freedom وإن كانت تسمى اختصاراً » درجة الحرية»، ويمكن شرحها بالأمثلة الآتية:

مثال (2): تم الطلب من أحد الأشخاص اختيار ثلاثة أرقام، ولهذا فله:

حق اختيار الرقم الأول بحرية

حق اختيار الرقم الثاني بحرية

حق اختيار الرقم الثالث بحرية.

وإذا تم اعطاء درجة واحدة لكل اختيار، فيقال ان:

درجة الحرية = 3

مثال (2): تم الطلب من أحد الاشخاص اختيار ثلاثة أرقام مجموعها98. ولهذا له:

حق اختيار الرقم الأول بحرية.

حق اختيار الرقم الثاني بحرية.

يكون اختيار الرقم الثالث =98 مجموع الرقمين الأولين.

ولهذا فدرجة الحرية = 3-1

وبما أن 99% من الأمثلة العملية الإحصائية محددة بقيود وشروط مسبقة، ولهذا فدرجة الحرية تساوي دائماً عدد الفئات ناقصاً واحداً ،ويتم الاعتماد في قياس مربع كاي (انظر الصفحات التالية) على درجة الحرية بصورة أساسية.

اختباركاي

أوجد كارل بيرسون Karl Pearson مقياساً إحصائياً هو كاي^2 (مربع كاي) الذي يرمز له بالحرف اليوناني Chi-square X2 عام 1900، وقد اتسع استخدامه حتى أصبح واحداً من الأساليب المعتمدة المعروفة في التحليل الإحصائي، وقد تم استخدام كا^2 (وهو اختصار سهل لـ كاي^2) لاختبار صدق النتائج التي يفترض الحصول عليها في المجتمع الإحصائي قياساً ومقارنة بالنتائج الحقيقية المستحصل عليها من العينة، وبصورة أخرى، يعتمد كا^2 على تعيين الفرق بين القيم المشاهدة الواقعة المستحصلة من العينة، والقيم المتوقع الحصول عليها في المجتمع، ومدى ذلك الفرق، وقد تم تربيع (كا) لغرض التخلص من الإشارة، ولهذا يسمى كا^2 «مربع انحرافات القيم المتوقعة».

مثال(1): تم أخذ عينة من ألف مواطن لحساب نسبة الذكور إلى الإناث منهم، وكانت القيمة المتوقعة أو المفترضة expected value لكل عدد هي 500، ولكن القيمة الحقيقية أو المشاهدة ضمن العينة Observed Value بلغت 525، فما هي قيمة مربع كاي؟

حيث إن:

$$\text{كا}^2 = \frac{(\text{ت} - \text{تَ})^2}{\text{تَ}}$$

= المجموع الكلي (حرف سكما اليوناني).

ت– القيم المشاهدة أو الحقيقية.

تَ = القيم المفترضة أو المتوقعة.

$كا^2 = \frac{(500 - 525)^2}{500} = 1.25$ مربع انحرافات القيم المتوقعة للذكور.

$كا^2 = \frac{(500 - 475)^2}{500} = 1.25$ مربع انحرافات القيم المتوقعة للإناث.

$كا^2 = 1.25 + 1.25 = 2.50$ مربع الانحرافات للقيم المتوقعة.

مثال (2): بلغ متوسط درجات الحرارة العظمى لأيام عام 1985 في مكان معين الدرجات التالية:

164 يوماً فوق المعدل.

27 يوماً مساوية للمعدل.

169 يوماً أقل من المعدل.

ولكن متوسط درجات الحرارة العظمى لأيام عام1988في نفس المكان بلغت:

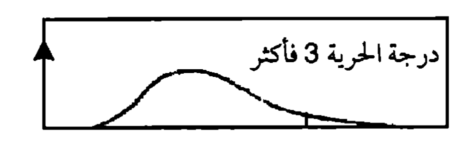
123 يوماً فوق المعدل.

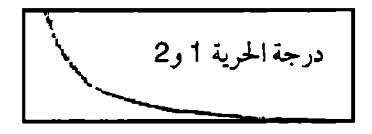
91يوماً مساوية للمعدل.

146يوماً أقل من المعدل.

فما هي قيمة $كا^2$؟

درجة الحرارة العظمى.	القيم المشاهدة ت	والقيم المتوقعة تَ	ت – تَ	$كا^2$
فوق المعدل.	123	164	41-	10.30
مساوية للمعدل	91	27	64+	151.20
اقل من المعدل	146	169	23-	3.10
$كا^2$=164.6				164.6





مستوى الدلالة (1 - معامل الثقة)													درجة الحرارة
0.999	0.995	0.99	0.95	0.90	0.75	0.50	0.25	0.10	0.05	0.01	0.005	0.001	
-	-	-	-	0.02	0.10	0.46	1.32	2.71	3.84	6.64	7.88	10.83	1
-	0.01	0.02	0.10	0.21	0.58	1.39	2.77	4.61	5.99	9.21	10.60	13.82	2
0.02	0.07	0.12	0.35	0.58	1.21	2.37	4.11	6.25	7.82	11.35	12.84	16.21	3
0.09	0.21	0.30	0.71	1.06	1.92	3.36	5.39	7.78	9.49	13.28	14.86	18.47	4
0.21	0.41	0.55	1.15	1.61	2.68	4.35	6.61	9.24	11.07	15.09	16.75	20.52	5
0.38	0.68	0.87	1.64	2.20	3.46	5.35	7.84	10.65	12.59	16.81	18.55	22.46	6
0.60	0.99	1.24	2.17	2.83	4.26	6.35	9.04	12.02	14.07	18.48	20.28	24.32	7
0.86	1.34	1.65	2.73	3.49	5.07	7.34	10.22	13.36	15.51	20.00	21.96	26.13	8
1.15	1.74	2.09	3.35	4.17	5.90	8.34	11.39	14.68	16.92	21.67	23.59	27.88	9
1.48	2.16	2.56	3.94	4.87	6.74	9.34	12.45	15.99	18.31	23.21	25.19	29.59	10
1.83	2.60	3.05	4.58	5.58	7.58	10.34	13.71	17.28	19.68	24.73	26.76	31.26	11
2.21	3.07	3.57	5.23	6.30	8.44	11.34	14.85	18.55	21.03	26.22	28.30	32.91	12
2.62	3.57	4.11	5.89	7.04	9.30	12.34	15.98	19.81	22.36	27.96	29.82	34.53	13

تعيين القيم المشاهدة والقيم المتوقعة

أ- تعيين القيم المشاهدة

يتم اختيار عينات من المجتمع ككل من خلال مراقبة وتقييم الأنشطة الجارية في مختلف الميادين، والنتائج التي يتم الحصول عليها تدعى «القيم المشاهدة»، وكلما كانت العينة أفضل تمثيلاً للمجتمع، كان الفرق بين القيم المشاهدة والقيم المتوقعة ضئيلاً، ويسمى ذلك الفرق «خطأ المعاينة Sampling error، والذي يعود لأحد سببين:

1- خطأ المصادفة عند اختيار العينة.

2- خطأ التحيز الذي لا مفر منه.

وإذا كان اختيار العينة سيئاً، فان خطأ المعاينة يكون كبيراً، مما يؤدي إلى جعل قيمة مربع (كا)كبيرة للغاية، ففي المثال (1). كانت قيمة مربع (كا) ضئيلة لأن خطأ العينة كان بسيطاً، ولكن قيمة مربع (كا) في المثال كانت كبيرة للغاية مما يدل على سوء اختيار العينة، ولو تم اختيار عدد من السنوات لكان اختيار العينة أفضل.

ب- تعيين القيم المتوقعة

يتم الحصول على قيم أو مقاييس إحصائية من المجتمعات من خلال عمل مسح شامل لها، ولا يمكن تحقيق عملية المسح إلا بفترات متباعدة في المجتمعات الكبيرة. أو من خلال وجود مؤسسات مختصة بالمسح الإحصائي، حيث تحتاج هذه العمليات إلى كادر مختص وجهد ووقت وتكاليف باهظة.

هناك أساليب عديدة تساعد على تحديد القيم المتوقعة تستند إلى الوسائل التالية:

1- عوالم طبيعية وقوانين ثابتة، فكما في المثال (1) يبلغ عدد المواليد الذكور 102-104 مولود مقابل كل 100 مولود أنثى، ولكن نسبة وفيات المواليد الذكور خلال السنوات الخمس الأولى بعد الولادة تكون أعلى من نسبة وفيات الإناث، مما يؤدي إلى تعادل نسبة الذكور والإناث في المجتمع، أو زيادة نسبة الإناث على الذكور زيادة طفيفة.

2- تقوم الدول أو المنظمات العالمية بين فترة وأخرى - كل عشر سنوات تقريباً- بعمل إحصائيات على الأساس القطري أو العالمي، لمعرفة توزيع أفراد المجتمع على أساس العمر والقدرة على التعلم، وطبيعة المهنة، ومدى مقاومة الأمراض وغيرها من المعلومات الإحصائية التي تهم تلك الدولة أو المنظمة.

3- خبرات ووقائع وتجارب سابقة، كما في مثال (2)، إذ أن توزيع الأيام حسب درجات الحرارة العظمى لسنة أو أكثر يزودنا بأفكار ومعلومات جيدة حول توزيعها المتوقع لعدة سنوات قادمة، كما إن عدد الناجحين والمكملين والراسبين لمرحلة دراسية معينة خلال عدد من السنوات، سيمنحنا فرصة للتنبؤ بأعدادهم للسنوات القادمة، أو محاولة تغيير المنهج الدراسي ليتناسب مع مؤهلات طلبة تلك المرحلة.

4- عينات تؤخذ من نفس المجتمع، إذ يمكن الحصول على القيم المتوقعة من عينة أخرى تؤخذ

من نفس المجتمع، فلمعرفة متوسط عدد مراجعي دائرة معينة في اليوم الواحد خلال شهر معين، يتم أخذ عينة عشوائية من مراجعي الدائرة خلال أيام متفرقة من الشهر، كما يتم أخذ عينة أخرى من مراجعي الدائرة خلال أيام أخرى، وبحيث يكون حجم العينتين متساوياً، وتعد العينة الأولى «القيمة المشاهدة»، والعينة الثانية «القيمة المتوقعة».

5- توفر ظروف وعوامل ملائمة يتم الاعتماد عليها لتقدير القيم المتوقعة، فنجاح أي موسم زراعي يعتمد بالدرجة الأولى على قيام الدولة بتشجيع العوامل المشجعة للزراعة للوصول إلى هدف الإنتاج الزراعي المنظور، ولهذا تهتم الدول بإنشاء مؤسسات التخطيط الزراعي لتحديد التوقعات المستقبلية.

6- الاعتماد على القيم المشاهدة نفسها، ففي حالات عديدة يتم التوصل إلى القيم المتوقعة بالاعتماد على القيم المشاهدة نفسها، فدراسة أثر التدخين على الأفراد للسنوات المقبلة يعتمد على الدراسات السابقة لأثر التدخين على الافراد.

تحليل قيم كا^2: الغرض تحليل قيم كا^2 بصورة صحيحة، يجب مراعاة ما يلي:

1- تعتمد قيمة كا^2 على الانحرافات بين القيم المشاهدة والقيم المتوقعة، وهذه تساوي صفراً في حالة تساوي القيم المشاهدة والمتوقعة، مما يدل على أن نتائج العينة مطابقة لما هو عليه المجتمع، وهو أمر صعب عملياً.

2- يساوي مجموع الانحرافات بين القيم المشاهدة والقيم المتوقعة صفراً دائماً، طالما أن مجموع القيم المشاهدة يساوي مجموع القيم المتوقعة، ولهذا يستخدم مثل هذا المعيار في تدقيق صحة العمليات الحسابية الجارية عند استخراج قيمة كا^2.

3- تكون أعداد جميع القيم المشاهدة أعداداً صحيحة (لأنها تكرارات واقعة)، عكس اعداد القيم المتوقعة التي قد تكون أعداداً صحيحة أو كسور.

4- تتغير قيمة كا^2 في حالة وجود القيم المشاهدة أو المتوقعة بشكل نسب مئوية أو مشتقة، لهذا يجب توحيد نسب القيم المشاهدة والمتوقعة لأجل حساب كا^2 بصورة صحيحة.

5- ارتفاع قيمة كا^2 يعني وجود اختلال واضح في عملية التحليل الإحصائي، ويعود ذلك الاختلال إلى عدة أسباب منها:

أ- العينة: يحدث اختلال قيمة كا^2 في حالة كون العينة صغيرة الحجم وغير ممثلة للمجتمع تمثيلاً صحيحاً.

ب- قياس وحساب القيم: يحدث الاختلال في حالة حدوث خطأ إحصائي أو حسابي للقيم المشاهدة أو المتوقعة.

جـ- توزيع الفئات: يحدث الاختلال في حالة كون العينة ممثلة لشريحة واحدة من المجتمع، ولا تمثل المجتمع بصورة شاملة.

ولهذا فلاستعمال مربع (كا) بصورة صحيحة يجب الالتزام بثلاثة شروط أساسية تسمى «قانون فاوس Faust Law هي:

1- يكون حجم العينة كبيراً وتكون ممثلة لفئات المجتمع الإحصائي (يقترب توزيع العينة من التوزيع الطبيعي للفئات في المجتمع).

2- لا تقل أية قيمة من القيم المتوقعة عن واحد.

3- لا يمكن استعمال كا^2 في حالة كون تكرار الفئات المظهرية (موضوع الاحصاء) أقل من خمس تكرارات.

استخراج مربع كا

تعبر قيمة(كا)عن الاختلاف بين القيم المشاهدة والقيم المتوقعة، ولا يكفي أن تكون قيمة مربع (كا) صغيرة أو كبيرة لتوضيح أهمية هذه القيمة، فهناك وسائل احصائية عديدة لتفسير واختبار قيمة كا^2 ودلالتها ضمن شروط معينة:

1- يتم استخدام المثال التالي لفهم كيفية استخدام مربع(كا):

قام الطالبان أ و ب برمي قطعتين من النقود (50) مرة وحصلا على النتائج التالية:

الفئــة	الطالب (أ) المشاهد	الطالب (أ) المتوقع	الطالب (ب) المشاهد	الطالب (ب) المتوقع
صورة – صورة	12	12.5	10	12.5
صورة – كتابة	27	25	33	25
كتابة – كتابة	11	12.5	7	12.5
	50	50	50	50

ولأجل حساب قيمة كا^2 للطالب (أ) وللطالب (ب)، يتم حساب القيم حسب المعادلة التالية: كا^2 = 4 $\frac{(ت - ت)^2}{ت}$

الفئــة	ت	ت	ت–ت	كا^2
صورة – صورة	12	12.5	0.5-	0.02
صورة – كتابة	27	25	2+	0.16
كتابة – كتابة	11	12.5	1.5-	0.18
	50	50		0.36

كا^2 للطالب أ = 0.36

كا^2 للطالب ب =5.48 (تم حسابها بنفس طريقة(أ))

يوجد اختلاف واضح في قيمة مربع (كا) بين نتائج الطالبين، والسؤال الوارد هل يمكن قبول نتائج الطالبين معاً؟ أو هل في الإمكان إهمال نتائج أحدهما أو كلاهما؟ وما مقدار الانحراف المسموح به في كل حالة؟

يتم الرجوع إلى جدول مربع (كا) للإجابة على هذه الأسئلة، فعدد الفئات التي ساهمت في قياس مربع (كا) هي ثلاث (صورة – صورة، صورة – كتابة، كتابة – كتابة)، فتكون درجة الحرية هي (2)، ونحاول الحصول على قيمة مساوية لـ (0.36) بالعرض. ولكن لا توجد مثل هذه القيمة في الجدول، لأنها تكون محصورة بين قيمتين هما 0.58 (معامل الثقة أو المعنوية 0.75) و 0.21 (معامل الثقة 0.90، بينما تكون قيمة مربع(كا) للطالب ب (5.48) محصورة بين قيمتين هما 4.61 (معامل الثقة 0.10) و 5.99 (معامل الثقة 0.05)،ومن هنا،

فيمكن القول أن النتائج التي حصل عليها الطالب (أ) يمكن تكرارها بنجاح، وبنسبةمن الخط تتراوح بين 75-90 %، بينما سيكون من الصعب تكرار نفس نتائج الطالب (ب)،لأن نسبةالحظ في نجاح تكرارها ستكون بين 5-10% فقط.

2- استخدام كا^2 في التجارب الوراثي ة.

يتم استخدام الأمثلة التالية لتوضيح كيفية استخدام مربع (كا):

مثال (1): تم تضريب نباتين هجينين قرمزي لون الأزهار من نوع (Lathyrus adoratus)، وكانت النباتات الناتجة مكونة من 407 نبات قرمزي الأزهار، وقد تم حساب نسبة النباتات المتوقعة (مساوية إلى 96%)، وعلى أساس:

أ- النسبة المندلية 1:3

ب- نسبة التفوق 7:9

احسب قيمة كا^2 في الحالتين، وقرر أي النسب أصح و أقرب إلى المعقول؟

النبات	العدد المشاهد ت	العدد المتوقع تَ	ت - تَ	كا ^{2}
أ-				
قرمزي	407	420	13	0.42
عديم اللون	310	139.99	170.11	203.428
ب-				
قرمزي	407	420	13	0.402
عديم اللون	310	326.67	16.67	0.850

تقدر قيمة درجة الحرية بـ (1) في هذا المثال، وعند الرجوع إلى جدول توزيع كا^2، فإن قيمة كا^2 في المثال(أ)تكون كبيرة للغاية، مما يجعل احتمال تكرار نتائج هذه التجربة غير معقولة، بينما تكون قيمة كا^2 في المثال (ب)تتراوح بين 0.25-0.30.. أي إن نسبة الحظ في تكرار مثل هذه التجربة تتراوح بين 25-30 %، وبالرغم من أن النسبة قليلة جداً من الناحية الإحصائية، إلا أن هناك احتمال كبير في زيادة مثل هذه النسبة إلى 50% إذا تم تكرار التجربة بدقة.

مثال (2): عند تضريب فئران رمادية أجوتية هجينة الصفتين مع بعضها، نتج 447 فأراً رمادياً أجوتياً و 155 فأراً أسوداً و 199 فأراً أبيضاً.

تم حساب عدد الفئران المتوقعة على أساس النسبة التوافقية 4:3:9، كما تم حساب نسبة المتوقع مساوياً الى:

أ- 96.

ب- 98

الفئة	العدد المشاهد ت	العدد المتوقع تَ	ت - تَ	كا ^{2}	
أ- رمادي أجوتي	447	432	15	0.52	
أسود	155	144	11	0.84	1.61
أبيض	199	192	7	0.25	
ب-					
رمادي أجوتي	447	441	6	0.08	
أسود	155	147	8	0.435	0.561
أبيض	199	196	3	0.045	

كا^{2} (أ) = 1.61

كا^{2} (ب) = 0.561

تقدر درجة الحرية في هذا المجال بالعدد (2)، وينحصر عدد مربع (كا) بين معاملي الثقة (0.25 -0.50) في المثال(أ)، ويقترب إلى درجة كبيرة من معامل الثقة (0.75) في المثال (ب)، مما يعني أن نسبة حظ تكرار حدوث هذه النسب من الأجيال مرة أخرى تتحسن وتزداد كلما ازداد عدد هذه التجارب.

مثال (3): تم تهجين نباتين، أحدهما ينتج مادة الهيدروسيانيك HCN والآخر لا ينتج هذه المادة، وكان عدد نباتات الجيل الثاني الناتجة من تضريب نباتات الجيل الأول مع بعضها 351 نباتاً منتجاً للمادة و 256 نباتاً غير منتج، وتم حساب قيمة مربع(كا) على أساس:

أ- النسبة المندلية 1:3

ب- نسبة التفوق 7:9

الفئة	ت	تَ	ت-تَ	كا^2
أ-				
وجود الهيدروسيانيك	351	336	14	0.669
عدم وجود المادة	256	112	144	185.18
ب-				
وجود الهيدروسيانيك	351	336	15	0.669
عدوم وجود المادة	256	261.333	5.333	0.1088

كا^2 (أ) = 185.849

كا^2(ب) = 0.7778

عند مقارنة القيم المحسوبة لمربع كا، ولدرجة حرية واحدة مع قيم جدول مربع كا، فإن قيمة (أ) تكون كبيرة جداً وخارج الجدول تماماً، بينما تتراوح قيمة مربع كا في (ب) بين معدلي الثقة (0.25-0.50) أي أن نسبة الحظ في تكرار هذه التجارب تتراوح بين 50%- 25، أي أن نسبة7:9 محتملة جداً عند تكرار مثل هذه التجارب في المستقبل.

أهمية مربع كاي

يعتبر مربع كاي صمام أمان للحصول على تقريب موضوعي لمدى مطابقة فرضية معينة لنتائج التجربة، ولكن يجب الانتباه إلى أن قيم مربع كاي لن تكون واقعية إلا عندما يكون عدد التكرارات للتجربة أكثر من خمسة لتلافي ظهور الانحراف error.

الانحراف Error

لا يتم حدوث تطابق -مطلقاً- بين القيم المشاهدة (التي يمكن إحصاؤها عملياً) وبين القيم المتوقعة(النظرية)، ويعزى سبب الاختلاف إلى حدوث «انحراف Error» يعزى إلى عامل الصدفة أو الحظ، ولا يجوز أن يزيد عامل الانحراف عن 5 % (سواء كان الإنحراف سالباً أو موجباً)، فعند رمي قطعة نقود -مثلاً- مائة مرة فاننا نتوقع ظهور الصورة 50 مرة (أو 55 مرة إذا تم أخذ عامل الانحراف بعين الاعتبار)، ولكن ظهور الصورة 75مرة، يعني تغلب عامل الصدفة أو الحظ، ولهذا يجب زيادة عدد مرات رمي القطعة إلى ألف مرة لتصحيح

الانحراف، وبمعنى آخر زيادة حجم العينة، فكلما ازداد حجم العينة، وزاد عدد المرات التي تتكرر فيها التجربة قل الانحراف، وكانت نتائج القيم المشاهدة قريبة من نتائج القيم المتوقعة.

تمارين في الاحتمال

س1: عند رمي ثلاث قطع من النقود في آن واحد، ما هو الاحتمال في رمية واحدة للحصول على:

أ- ثلاة صور.

ب- صورتين وكتابة واحدة.

س2: ما هو احتمال حصول عائلة مكونة من خمسة أطفال ذكور على بنت في الولادة السادسة، وما هو احتمال كون الطفل السادس ذكراً؟

س3: كانت نسبة النسل 96:210 في تهجين معين، بينما كانت قيمة مربع كاي لهذه النسبة 1.5

أ- ما هو عدد درجات الحرية في هذه الحالة؟

ب- ما أهمية الانحراف في هذه الحالة من وجهة النظر الاحصائية؟

س4: كانت نسبة الجيل الأول43:157 في تهجين معين، ما هو احتمال الانحراف باستعمال مربع كاي على أساس:

نسبة 3:13 أو نسبة1:3

س5: تم تضريب نوعين من البرسيم، أحدهما ينتج حامض الهيروسيانيك HCN والآخر غير منتج له. مما ادى إلى إنتاج 351 نباتاً منتجاً للحامض في أفراد الجيل الثاني و 256 نباتاً غير منتج للحامض فعلى أساس أية نسبة يتم حساب قيمة مربع كاي؟

مراجع الفصل السابع

Croxton, F.E., Applied General Statistics, Prentice Hall of India, New Delhi (1975).

Dun, O.J., Applied Statistics, John Wiley Pub. Co., New York (1985).

Schemtere, L.S., Mathematische statistics, Oxford Pub. Co. (1989).

Schmeterer, W. et al, Statistical Methods, Oxford Pub Co. (1985).

Summlung, G., Allgemine Methoden. John Wiley Co. Pub., New York (1986).

Walker, H. M., Statistical Interference, Macmillan Pub. Co., New York (1986).

الفصل الثامن

الارتباط والعبور ورسم الخرائط الوراثية
Linkage, Crossing-Overand Genetic maps

- مقدمة
- المجموعة الارتباطية
- أنواع الارتباط
- الارتباط التام
- الارتباط غير التام.
- الكشف عن الارتباط والعبور.
- رسم الخرائط الوراثية.
- الارتباط بنقطتين.
- الارتباط بثلاث نقاط.
- تجميع أجزاء الخريطة الكروموسومية.
- التداخل التوافق..
- العوامل المؤثرة على الارتباط.

الفصل الثامن

الارتباط والعبور ورسم الخرائط الوراثية

Linkage, Crossing-Overand Genetic maps

مقدمة

يقصد بالارتباط Linkage ميل الجينات الموجودة في كروموسوم معين للبقاء مع بعضها وعدم انعزالها انعزالاً حراً حسب مبدأ مندل الثاني، وقد اكتشف باتيسون وبونيت W. Bateson & R.C. Punnett هذه الخاصية عند دراستهما توارث صفة لون الأزهار وشكل حبوب اللقاح في نبات البازلاء الحلوة Lythrus adoratus، فعند تضريبهما نباتاً بنفسجي الأزهار طويل حبات اللقاح نقياً سائداً مع نبات أحمر الأزهار مستدير حبات اللقاح، فإن نباتات الجيل الأول كانت تحمل صفات سائدة هجينة، ولكن نباتات الجيل الثاني، والناتجة من تضريب نباتات الجيل الأول مع بعضها، كانت 284 نباتاً بنفسجي الأزهار طويل حبات اللقاح، و 21 نباتاً أحمر الأزهار مستدير حبات اللقاح. و 21 نباتاً نبفسجي الأزهار طويل حبات اللقاح، و 55 نباتاً أحمر الأزهار مستدير حبات اللقاح، أي إن النسبة المندلية كانت

2:1:1:13 بدلاً أن تكون 9:3:3:1 وكما مبين في أدناه

P1 PPLL x PPII

F1 PpLI

الطراز الوراثي	العدد الناتج	العدد المتوقع المندلي
P-L-	284	215
P-11	21	71
ppl-	21	71
ppll	55	225

استنتج الباحثان أن الأليلين السائدين يميلان إلى البقاء معاً وكذلك الأليلان المتنحيان، بينما يميل كل أليل سائد وأليل متنحٍ إلى التنافر. ولهذا استعملا تعبير «النظام الازدواجي

Repulsion or «Coupling or cis arrangement» و «النظام التنافري trans-arrangement» للدلالة على هاتين الظاهرتين، وحاولا تفسير التجاذب والتنافر من خلال نظرية «التضاعف الجديد Reduplication theory» التي تنص على أن: «يحدث الانعزال في الصفات في الأطوار الأولى من النمو الجيني، كما إن الانعزال لا يحدث في وقت واحد مما يؤدي إلى تضاعف بعض العوامل بصورة أسرع من تضاعف العوامل الأخرى».

لم تثبت نظرية «التضاعف الجديد» في وجه الانتقادات الموجهة إليها، فقد وجد «التنبرك Altenbutg» عام 1916 أن حبات لقاح متك زهرة واحدة تعطي الانعزالات نفسها، وليس انعزالات مختلفة في حالة صحة النظرية، كما إن إعادة تجربة باتيسون وبونيت، أثبتت أن تضريب نباتات حمر الأزهار طويلة حبات اللقاح مع نباتات بنفسجية الأزهار قصيرة حبات اللقاح سيؤدي إلى إنتاج نباتات تشبه الأبوين بكميات أكبر بكثير من نباتات مخالفة في طرازها الوراثي للأبوين مما يعني حدوث تجاذب بين الأليل السائد والأليل المتنحي وحدوث تنافر بين الأليلين السائدين والأليلين المتنحيين، كما هو مبين في أدناه:

P1	ppL		x	Pp
	حمراء طويلة			بنفسجي قصير
F1	PpL	حمراء طويلة		480
	Pp	بنفسجي قصير		480
	PpL	بنفسجي طويل		52
	pp	حمراء قصيرة		52
				1064

ولكن جميع هذه التجارب لم تستطع أن تفسر تفسيراً واضحاً ظاهرتي التجاذب والتنافر، وأعدت هذه الحالات حالات شاذة عن مبدأ مندل الثاني، إلى أن أثبتت تجارب مورجان ومساعديه عامي (1910-1915) على ذبابة الفاكهة أن ظاهرتي التجاذب والتنافرهما وجهان لظاهرة واحدة هي ظاهرة « الارتباط Linkage، فقد افترض مورجان – وأثبت ذلك فيما بعد– ميل الجينات إلى البقاء مرتبطة بنسب عالية في تراكيبها الأصلية أو

الأبوية، مما يدل على ميلها للبقاء على الكروموسوم نفسه (ظاهرة التجاذب)، ويزداد ميل الجينات إلى إنتاج تراكيب جديدة new recombinations كلما تباعدت عن بعضها، أي كلما زادت المسافة الوراثية أو الكروموسومية بينها، مما يؤدي إلى اضعاف قوة الارتباط (ظاهرة التنافر)، وليس لهاتين الظاهرتين علاقة بالسيادة أو التنحي الجيني عكس ما توقع باتيسون وبونيت.

المجموعة الارتباطية Linkage Group

تمت تسمية مجموعة الجينات الواقعة والمرتبطة في كروموسوم واحد «المجموعة أو الزمرة الارتباطية». وعدد المجاميع الارتباطية في الكائن الحي يساوي – معظم الأحيان- العدد الكروموسومي، فعدد مجاميع الارتباط في ذبابة الفاكهة 4 وفي البازلاء 7 وفي الإنسان 23 وهكذا، ولكن عدد مجاميع الارتباط في الفأر والأرنب 16 و 12 على التوالي، بينما يبلغ عدد كروماسوماتها 20 و 22 زوجاً كروموسومياً على التوالي، مما يعني أن جينات عدد من الكروموسومات ترتبط ارتباطاً تاماً مع بعضها بحيث لا تكون مجموعة ارتباطية، أو أن الأبحاث لم تتوصل بعد إلى اكتشاف مجموعات ارتباطية أخرى فيها، ولكن لا يتوقع أن تزداد مجموعات الارتباط عن العدد الزوجي للكروموسومات، وإن كانت هناك حالات نادرة تم فيها ايجاد «مجموعة ارتباطية» مؤلفة من عدد من الجينات الواقعة على كروموسومين مختلفين أو أكثر.

الارتباط Linkage

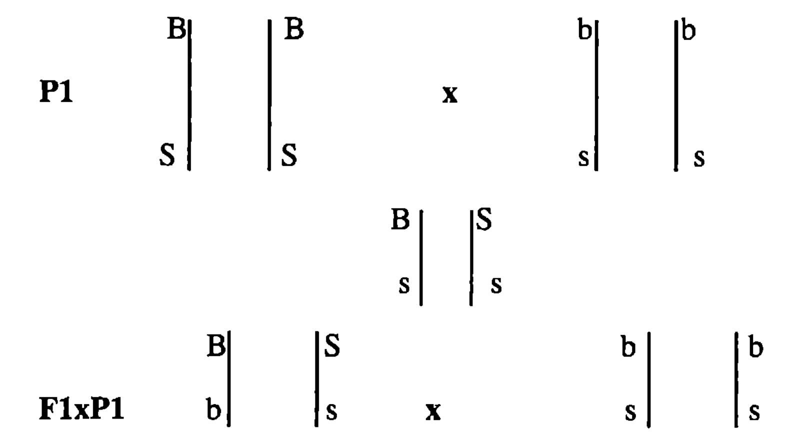
يتم انقسام كل كروموسوم –في أثناء الانقسام الاختزالي للخلية – إلى كروماتيدين متماثلين، وتتكون الكيازما Chiasma– عادة– بين كروماتيدين متقابلين غير متماثلين -كما – تم تبيان ذلك في موضوع الانقسام الاختزالي– ويحدث العبور crossing over في منطقة الكيازما، حيث يتم كسر أجزاء من الكروماتيدات المتملة غير المتصلة وتبادلها ثم يتم التحام أجزاء منها مع بعضها البعض، مما يؤدي إلى تكون كروموسومات «هجينة» ثم إلى تكوين اتحادات جديدة، وقد أثبت مورجان ورفاقه صحة نظرية «جانس Janssen»عام 1909 التي افترض فيها أن «الكيازمات هي نقاط عبور بين الكروموسومات المتماثلة»، وأكد أن عملية العبور هي عملية عشوائية تعتمد بالدرجة الأولى على مدى قوة الارتباط بين مواقع الجينات

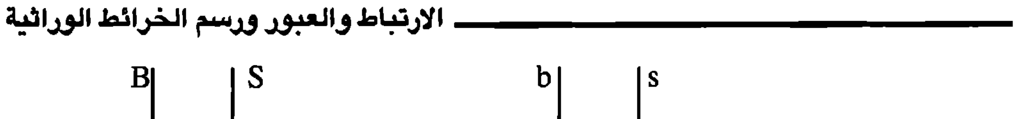
المختلفة على الكروموسوم نفسه، والتي تزداد سهولة كلما تباعدت هذه المواقع عن بعضها، وكلما سهل تكون اتحادات جديدة، وبالعكس، فكلما اقتربت المواقع الجينية من بعضها كلما ازدادت صعوبة العبور، وازدادت صعوبة تكون اتحادات جديدة، فالارتباط والعبور هما عمليتان فيزياويتان حادثتان بين الجينات.

يمكن تقسيم الارتباط إلى نوعين:

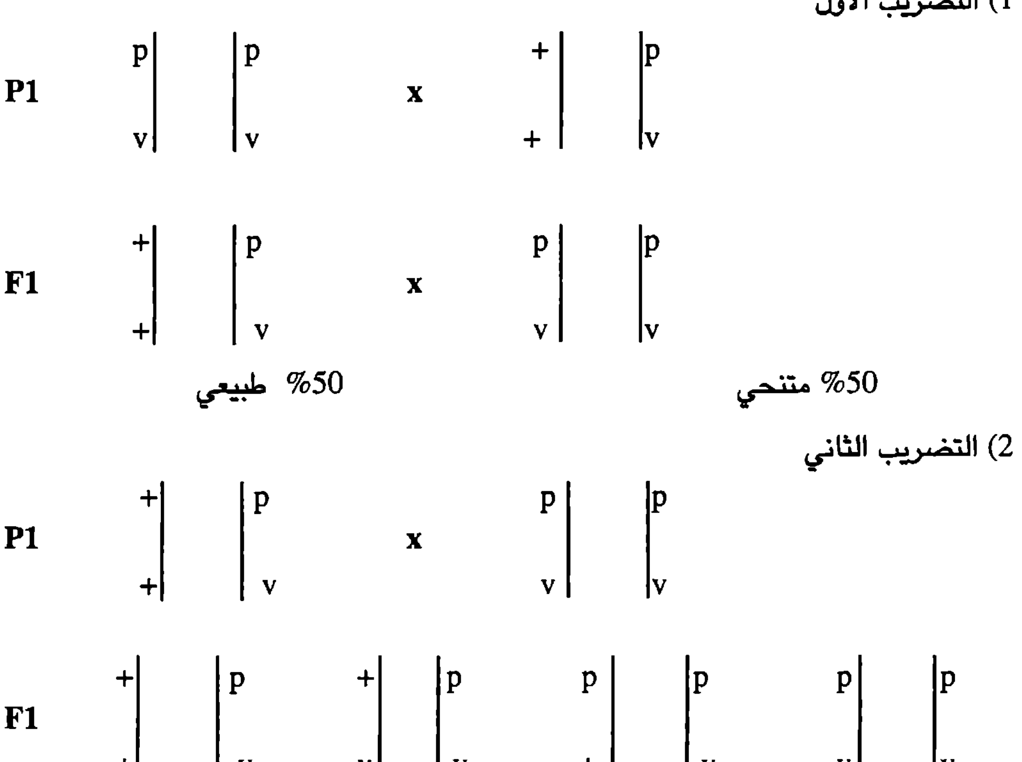
1) الارتباط التام **Complete linkage**

يعد الارتباط تاماً عندما تكون الجينات متقاربة جداً وتنتقل معاً على الدوام من جيل إلى آخر، ولا يحدث أي عبور جيني فيها إلا نادراً، مما يؤدي إلى عدم تكون اتحادات جديدة، أي تكون نسبة حدوثها صفراً. ففي ذبابة الفاكهة، ترتبط جينات الكروموسوم الرابع ارتباطاً تاماً -تقريباً- مع بعضها، فعند تضريب ذبابة ذات أجنحة منحنية bent wings وشعيرات محلوقة Shaven hair، وهما صفتان محمولتان على الكروموسوم الرابع، مع ذبابة طبيعية، فإن الجيل الأول سيكون ذا مظهر طبيعي هجين الصفتين، وعند تضريب أفراد الجيل الأول اختبارياً مع سلالة متنحية الصفتين، فإن الجيل الثاني سيتكون من ذباب طبيعي وذباب متنحي الصفتين، ولا تظهر أية ذبابة تحمل صفة سائدة وصفة متنحية على الإطلاق مما يدل على قوة ارتباط الجينات الأبوية مع بعضها، وكما هو موضح في أدناه:





أثبتت التجارب أن الارتباط يكون تاماً -تقريباً- في ذكور ذبابة الفاكهة، بينما يكون غير تام في إناثها، فعند تضريب ذكر أحمر العين طويل الجناح هجين الصفتين سائد اختبارياً مع أنثى أرجوانية العين purple eye أثرية الجناح vestigral wing وتقع كلتا الصفتين على الكروموسوم الثاني، فإن الجيل الناتج سيكون طبيعي الصفات (50%) ومتنحي الصفات 50%)، ولكن عند تضريب أنثى سائدة هجينة مع ذكر متنحي الصفتين، فإن الجيل الناتج سيكون طبيعياً (25%) ومتنحياً (25%) من الصفتين، أو يحمل صفة سائدة وأخرى متنحية (50%) وكما هو موضح في أدناه:

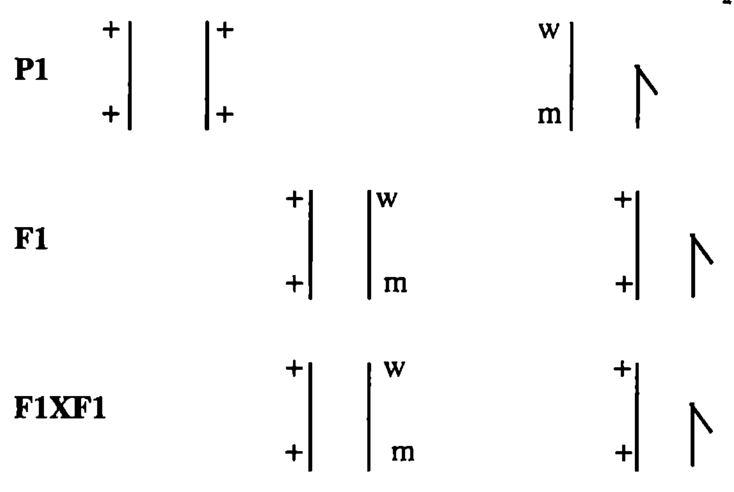


2) الارتباط غير التام Incomplete linkage

يعد الارتباط غير تام عندما تستطيع جينات كروموسوم معين الانتقال إلى كروموسوم آخر نتيجة العبور، ومن خلال تكون الكيازمات، مما يؤدي إلى انعزال الجينات انعزالاً حراً وتكون اتحادات جديدة.

يحدث العبور بين كروماتيدين من مجموع أربعة كروماتيدات، ولهذا لن تزيد نسبة الاتحادات المتكونة عن 50% مما يعني أن 50% من الكروموسومات تحمل صفات أبوية و 50% تحمل صفات جديدة «هجينة وخليطاً من صفات الأبوين»، بينما لن تقل النسبة عن صفر في حالة حدوث ارتباط تام، ولكن بصورة عامة، فإن نسبة تكون الاتحادات الجديدة يقل عن 50% -عادة-، وقد لاحظ مورجان ظاهرة الارتباط غير التام عند قيامه بتضريب سلالة من ذكور ذباب الفاكهة ذات عيون بيض white eye، وأجنحة مصغرة miniature wing أن كلتا الصفتين واقعتان على الكروموسوم الأول، ومع سلالة من الإناث طبيعية نقية سائدة، فكان الجيل الأول نقياً هجيناً سائداً.

وعندما تم تضريبها مع بعضها البعض، كانت نسبة الذكور ذات الصفات الأبوية 62.4%مقارنة بنسبة الذكور ذات الصفات الجديدة (37.0%) بدلاً من أن تكون النسبة 1:1مما يدل على أن الجينين المسؤولين عن توارث هاتين الصفتين مرتبطان ارتباطاً غير تام مع بعضهما، كما هو موضح في أدناه:



F2	$\frac{+}{+}$ ↾	$\frac{w}{m}$ ↾	$\frac{w}{+}$ ↾	$\frac{+}{m}$ ↾

والملاحظ أن جميع الإناث حملت صفات أبوية، ولكن في حالة إجراء التجربة من خلال تضريب إناث ذات عيون بيض، وأجنحة مصفرة مع ذكور طبيعية، فإن نسبة الأفراد الحاملة لصفات أبوية إلى الأفراد الحاملة لصفات جديدة تكون 1:1 في الجيل الثاني مما يدل على انعزال الجينات انعزالاً حراً وحسب مبدأ مندل الثاني، وكما هو موضح في أدناه:

P1	wwmm x WM ↾↾
F1	WwMm + wm ↾↾
F1xF1	WwMm x wm ↾↾
F2	WwMm + WWmm + WM ↾↾ + wm↾↾
	ذكر متنحي ذكر سائد انثى متنحية أنثى سائدة

الكشف عن الارتباط والعبور

توجد طريقتان لتعيين الارتباط والعبور في الكائنات الحية وهي:

1) طريقة التضريب الاختياري:

عند تضريب سلالة هجينة الصفتين اختبارياً مع سلالة متنحية الصفتين فإن ذلك سيؤدي إلى إنتاج أفراد ذات صفات سائدة ومتنحية وأفراد تحمل صفة سائدة وصفة متنحية بنسبة 1:1:1:1، وهي النسبة المندلية المتوقعة عند انعزال الجينات انعزالاً حراً، ولكن حدوث أي انحراف مهم إحصائياً في هذه النسبة، كأن تصبح 2:1:1:9، فإن ذلك يعني ارتباط الجينات بصورة تامة أو غير تامة.

2) طريقة دراسة الجيل الثاني:

تنتج النسبة المندلية 1:3 أو 1:3:3:9 عند تضريب أفراد هجينة تحمل صفة واحدة أو

صفتين على التوالي (جدول 8-1)، وأي اختلال جوهري إحصائي في هذه النسب المندلية يدل على وجود الارتباط بين المواقع الجينية المختلفة.

جدول (8-1): النسب المندلية وعلاقتها بعدد الجينات الوراثية

الحاملة للصفة	النسبة المندلية
1	1:3
2	1:3:3:9
3	1:3:3:9:3:9:9:27
4	1:3:3:9:3:9:9:27:3:9:9:27:9:27:27:81
5	:27:81:3:9:9:27:9:27:27:81:9:27:27:81:27:81:81:243 1:3:3:9:9:27:3:9:9:7:9:27

رسم الخرائط الوراثية

أثبت علماء الوراثة من التجارب المتكررة لديهم أن:

1) تترتب المواقع الجينية، التي تدعى لوكس locus - وجمعها لوكاي loci، بصورة متوالية على الكروموسوم، ويستعمل مصطلح «الموقع الجيني أو اللوكس» -أحياناً- للدلالة على وجود مجموعة من الجينات المتجاورة التي لها نشاطات متشابهة.

2) يحتل أليلا الجين الموقع نفسه على الكروموسومات المتشابهة مما يمكنهما من تبادل موقعيهما في أثناء عملية العبور، فالأليل A - مثلاً- على أحد زوجي الكروموسوم الأول قد يحتل موقع الأليل a على الكروموسوم المتقابل، وبالعكس.

3) لا يمكن كشف عملية العبور وراثياً - إلا نادراً- وذلك لتشابه الكروماتيدات الأختية من الناحية الوراثية.

لقد حاول علماء الوراثة -واعتماداً على المعلومات المتوفرة لديهم -رسم خرائط وراثية للكثير من الكروموسومات تحدد مواقع الجينات المختلفة على هذه الكروموسومات والمسافات

التي تفصل بينها، وقد تم فعلاً رسم خرائط كاملة تقريباً لكروموسومات العديد من الفيروسات والبكتريا وذباب الفاكهة والكثير من النباتات كالبازلاء والذرة الصفراء والقمح والشعير والرز وغيرها. ولكن لا يزال رسم خرائط كروموسومات الكثير من اللبائن أمراً في غاية الصعوبة، والتقدم فيها بطيئاً لتعقد هذه الكروموسومات وكثرة عدد الجينات فيها، ويتم رسم الخريطة الكروموسومية بصورة مستقيمة طويلة، أو بصورة دائرية مغلقة مع التأكيد على سمتين أساسيتين هما:

1) تحديد المسافة الوراثية بين جين وآخر بدقة، وتقاس بـ «الوحدة الوراثية» أو «سنتي مورجان centimorgan»، أو وحدة مورجان Morgan Unit الذي يعادل ويكافئ 1٪ عبور، من خلال استعمال الارتباط بنقطتين.

2) تحديد الترتيب المتوالي للجينات المختلفة بالنسبة لبعضها البعض، من خلال استعمال الارتباط بثلاث نقاط.

الارتباط بنقطتين Two-point linkage

تنبأ مورجان عام 1911 –وأثبت ذلك رفاقه فيما بعد– أن نسبة العبور الوراثي تزداد مع زيادة المسافة بين الجينات، وإن كانت نسبة العبور غير متساوية في جميع أجزاء الكروموسوم، فاحتمال حدوث عبور وراثي في نهاية طرف كروموسوم ضعيف للغاية، كما أن حدوث عبور وراثي في أحد المواقع الجينية يقلل من احتمال حدوث عبور في الموقع المجاور له، ويعد «التضريب الاختباري» أسهل وسيلة لتمييز الجينات العبورية Crossing-over genes عن الجينات الأخرى، وكما هو موضح في الأمثلة التالية:

مثال (1): عند تضريب فرد ثنائي الهجين سائد اختبارياً مع فرد آخر متنحي الصفتين، كان عدد الأفراد الأبوية ا لناتجة 1200، وعدد التراكيب الجديد ة الناتجة والحامل كل منها صفة سائدة وصفة متنحية 300. فما هي المسافة الفاصلة بين الجينين؟

P1 AaBb x aabb

F1 AaBb + aabb + Aabb + aaBb

تراكيب أبوية	تراكيب جديدة
1200	300

المسافة بين A و B = العدد الكلي للتراكيب المتكونة ×100

= 12000 + 200 x 100 = 20 وحدة وراثية (سنتي مورجان)

مثال (2): عند تضريب نبات الذرة الصفراء الذي تكون بذوره ملونة ممتلئة اختبارياً مع نبات بذوره عديمة اللون مجمدة (متنحي الصفين)، كانت نسبة التراكيب الأبوية 41% لكل منها، ونسبة التراكيب الجديدة 9% لكل منها، فما هي المسافة بين الجينين C و W. وما نوع الظاهرة الارتباطية؟

p1	Cc Ww	X	cc ww
F1	CcWw + ccww +		Ccww + ccWw
	%41 %41		%9 %9
	تراكيب ابوية		تراكيب جديدة

المسافة بين C و W = 18 وحدة وراثية، والجنين في حالة تجاذب (في طور تجاذبي).

مثال (3): عند تضريب ذبابة فاكهة ذات جسم رمادي وأجنحة منحنية BBcc مع ذبابة أخرى ذات جسم أسود وأجنحة طبيعية bbCC، كانت جميع أفراد الجيل الأول طبيعية هجينة Bb Cc وعند تضريبها اختبارياً، نتجت الطرز المظهرية التالية، وبالأعداد الآتية:

B-C-	370
B-cc	2480
bbC-	2420
bbcc	330

ما هي المسافة الفاصلة بين الجينين، وما نوع الطور الارتباطي؟

P1	BBcc	X	bbCC
F1		BbCc	

F1xP2	BbCc	X	bbcc
F2	B-C- + bbC-	+ B-cc	+ bbcc
	370 1420	2480	330

$$\text{المسافة الفاصلة بين b و c} = 100 \times \frac{370 + 330}{2420 + 2480 + 370 + 330}$$

$$= 100 \times \frac{700}{5600}$$

= 12.5 وحدة وراثية، والطور تنافري

الارتباط بثلاث نقاط Three-point linkage

يتم استعمال «الارتباط بثلاث نقاط» لتحديد موقع كل جين على الكروموسوم، ولا يحدث عبور مزدوج –عادة– بين جينات تقل المسافة بينها عن خمس وحدات وراثية، وكما هو موضح في الأمثلة الآتية:

مثال (1): عند تضريب ذبابة فاكهة هجينة الصفات سائدة اختبارياً مع ذبابة ذات عيون حمراء زاهية Cinnabar eyes وأجنحة أثرية vestigial wings وجسم أسود black body (متنحية الصفات الثلاث)، كانت الطرز المظهرية للجيل الثاني كما يأتي وبالأعداد الآتية:

طبيعي	cn+ b+ vg+	92
متنحي الصفات الثلاث	cn b vg	70
عين زاهية، جسم رمادي، أجنحة أثرية	cn b=vg	792
عين طبيعية، جسم أسود، أجنحة طبيعية	cn+b+vg+	868
عين طبيعية، جسم رمادي، أجنحة أثرية	cn+b+vg	6
عين زاهية، جسم أسود، أجنحة طبيعية	cn b vg+	9
عين زاهية، جسم وأجنحة طبيعية	cn b+vg+	86
عين طبيعية، جسم أسود، أجنحة أثرية	cn+ b vg	77

ما هو الترتيب الجيني لهذه الجينات على الكروموسوم الثاني، وما مقدار المسافة التي تفصل كل جين عن الآخر، ونوع الطور الارتباطي؟

١) يجب ايجاد المسافة بين cn-b، b-vg، cn-vg من خلال حساب جميع الفئات العبورية (الفردية أو المزدوجة) الحادثة حسب الجدول الآتي:

المسافة الوراثية بين b-vg = $\frac{320}{2000} \times 100 = 16.25$.

المسافة الوراثية بين cn-vg = $\frac{178}{2000} \times 100 = 8.9$.

المسافة الوراثية بين b-cn= $\frac{127}{2000} \times 100 = 5.85$.

2) عند رسم الجينات الثلاثة بخط مستقيم، وقياس الأبعاد بينها بصورة صحيحة، فإن هناك احتمالاً واحداً لموقع الجين cn وهو في الوسط، وكما سيأتي:

3) يبدو من الحسابات، بأن المسافة بين b-vg هي مجموع المسافتين بين b-cn و cn-vg ($8.9 + 5.85 = 17.75$). وهو خلاف العدد (16.25) الذي يمثل المسافة بين b-vg، ويعود سبب الاختلاف إلى أن حدوث العبور المزدوج سيؤدي إلى تقصير واختزال المسافة بين b-vg، وللتغلب على ذلك، يجب حساب ضعف نسبة العبور المزدوج المئوية كالآتي:

$2 \times \frac{8 + 6}{2000} \times 100 = 1.5$ وحدة وراثية ضعف نسبة العبور المزدوج

المسافة الحقيقية بين b-vg = $16.25 + 1.5 = 17.75$ وحدة وراثية.

مثال (2): في الذرة الشامية، يكون الجين C مسؤولاً عن تكوين أليرون ملون، وأليله المتنحي c يسبب انعدام لون الأليرون، ويسبب الجين Sh إنتاج حبوب ممتلئة، وأليله المتنحي sh يسبب انهيار الاندوسبرم وإنتاج حبوب ضامرة، ويسبب الجين Wx إنتاج اندوسبرم نشوي عادي، ويسبب أليله المتنحي wx النشا الشمعي، وقد تم تضريب الجيل الأول الناتج من تضريب نباتات ذات بذور تحوي اليروناً عديم اللون وأندسبروماً ممتلئاً شمعياً مع نباتات ذات بذور تحوي أليرونا ملوناً واندوسبرماً ضامراً نشوياً اختبارياً مع سلالة متنحية الجينات الثلاثة، وقد أظهرت بذور الجيل الناتج الطرز المظهرية وبالأعداد الآتية:

2538 اليرون ملون، اندوسبرم ضامر نشوي.
601 اليرون ملون، اندوسبرم ضامر شمعي.
116 اليرون ملون، اندوسبرم ممتلئ شمعي.
4 اليرون ملون، اندوسبرم ممتلئ نشوي.
2708 اليرون عديم اللون، اندوسبرم ممتلئ شمعي.
626 اليرون عديم اللون، اندوسبرم ممتلئ شمعي.
113 اليرون عديم اللون، اندوسبرم ممتلئ نشوي.
2 اليرون عديم اللون، اندوسبرم ضامر شمعي.

ما هي الخريطة الوراثية لهذه الجينات، واحسب التداخل في هذه المنطقة

p1 ccShShwxwx X CCshshWxWx

F1 CcShshWxwx

F1 X P1 CcShshWxwx

F2

النمط المظهري	العدد	النوع	c-sh	c-wx	sh-wx
C-shshWx-	2538	ابوي	/	/	/
ccSh-wxwx	2708	ابوي	/	/	/
C-shshwxwx	601	جديد	/	نعم	نعم
C-ShshWx-	116	جديد	نعم	نعم	/
xxshsh Wx-	113	جديد	نعم	نعم	/
ccSh-Wx-	626	جديد	/	نعم	نعم
C-sh-Wx-	4	عبور مزدوج	نعم	/	نعم
ccshshwxwx	2	عبرر مزدوج	نعم	/	نعم
			235	1456	1233

تجميع أجزاء الخريطة الكروموسومية Combining Map Segments

يمكن تجميع أجزاء الخريطة المحسوبة من خلال الارتباط بثلاثة جينات من خلال الحفاظ على جين واحد أو أكثر، ففي حالة وجود سبعة جينات مراد معرفة ترتيبها، يتم تضريب اختباري للجينات (3,2,1)، ثم تضريب اختباري آخر للجينات (5,4,3) ثم للجينات (7,6,5)، ثم يتم رسم الخريطة الكروموسومية، وكلما ازداد عدد الجينات ازدادت دقة الخريطة،و كذلك تزداد دقة الخريطة بزيادة عدد التجارب المستعملة لقياس المسافة الوراثية.

مثال: يبين الجدول الآتي مسافات الخريطة لستة جينات في المجموعة الارتباطية الثانية لدودة الحرير Bombyx mori، ارسم خريطة وراثية لهذه الجينات؟

	Gr	Re	S	Y	P	Oa
Gr	-	25	2	19	7	20
Re	25	-	26	6	32	5
S	1	26	-	20	6	21
Y	19	6	20	-	26	1
P	7	32	6	26	-	27
Oa	20	5	21	1	27	-

يبدأ الرسم من أحد الجينات (وليكن Gr)،، ويتم رسم المسافة بينه وبين الجينات الأخرى بطريقة التجربة (الصحيح أو الخطأ)، وإلى أن يتم حساب جميع المسافات، فمثلاً:

1) المسافة بين Gr و Re هي 25 وحدة، بينما المسافة بين Gr و S هي وحدة وراثية واحدة فقط، ولهذا الجين S قد يكون بين Gr و Re. أو قد يكون Gr بين Re و S.

2) المسافة بين الجين -Gr والجين P هي 7 وحدات، وقد يكون هذا الجين بين Re-Gr أو لا.

3) وباستمرار التجربة، يتم التوصل إلى رسم الخريطة الوراثية كالآتي:

P 6 S Gr 19 Y a 5 Re

التداخل والتوافق Interterence & Conicidence

يعرف التداخل أنه «تأثير العبور في موقع جيني معين على احتمالية حدوث عبور في موقع جيني مجاور على الكروموسوم نفسه، ويعد التداخل موجباً إذا قلت احتمالية العبور في الموقع الثاني، أو يعد سالباً إذا زادت احتمالية العبور فيه»، ويحدث التداخل نتيجة لعدم قدرة الكروموسوم فيزياوياً على الانحناء إلى مدى معين من المسافات، فنظرياً يمكن حدوث العبور المزدوج كل 10-15 وحدة وراثية، ولكن عملياً قد لا يحدث العبور إلا كل 25-30 وحدة وراثية، كما أن العبور ينعدم تقريباً كلما اقترب الموقع الجيني من طرف الكروموسوم، ولهذا فعدد فئات العبور المزدوج يكون -دائماً- أقل في معظم الأحيان من العدد المتوقع لها حسب طول الكروموسوم، ويعبر عن قوة التداخل في أجزاء الكروموسوم بمصطلح «التوافق» أو «معامل التوافق» الذي يمكن تعريفه بأنه: «النسبة المئوية لعدد فئات العبور المزدوج الحقيقية «المشاهدة» إلى عدد فئات المزدوج النظرية المتوقعة.

$$\text{معامل التوافق} = \frac{\text{العبور المزدوج المشاهد (العلمي)} \times 100}{\text{العبور المزدوج المشاهد (النظري)}}$$

مما يجعل التوافق مساوياً للعدد (1) أو أقل من الواحد، والواقع أن: التداخل + التوافق = 1

وإذا كان معامل التوافق صفراً، فيعني ذلك وجود تداخل تام، وأما إذا كان المعامل واحداً صحيحاً، فلا يوجد تداخل، وإذا كان التداخل يتراوح بين الصفر والواحد فهو تداخل موجب، وإن كان أكبر من واحد فهو تداخل سالب، وقد شوهد التداخل السالب في مناطق محددة معينة من كروموسومات معينة، ويحدث تداخل تام في ذبابة الفاكهة بين الجينات ويختفي تأثير التداخل عندما يصل طول المسافات الوراثية إلى 45 وحدة وراثية أو أكثر. كما إنه لا يحدث عبر السنترومير، فكل من ذراعي الكروموسوم مستقل عن الآخر فيما يتعلق بهذه الظاهرة.

مثال (1): احسب التداخل في خارطة كروموسومية لجينات ثلاثة، بحيث تكون المسافة بين B-A = 10، و D-c = 20 وكانت نسبته العبور المزدوج المشاهدة 1.6%؟

نسبة العبور المزدوج المتوقعة = $\frac{20 \times 10}{100}$ = 2%

التوافق = $\frac{\text{نسبة العبور المشاهدة (المنظورة)}}{\text{نسبة العبور المتوقة}}$ = $\frac{1.6}{2}$ 0.8

أي أن 80% فقط من فئات العبور المتوقعة قد حدثت

التداخل = 1- 0.8 =0.2

أي أن 20% من العبور المزدوج المتوقع لم يحدث نتيجة التداخل.

مثال (2) : احسب فئات العبور المزدوج المشاهدة المنظورة في حالة رسم خريطة كروموسومية تبلغ فيها المسافة بين A-B = 30 و B-C = 25 بتداخل قدره 20% التوافق = 1-0.2 = 0.8

قيمة العبور المزدوج المتوقعة 0.075 = 0.25 x 0.30

أي إن 75% من فئات العبور المزدوج متوقع حدوثها.

التوافق = $\frac{\text{العبور المزدوج المشاهد \%}}{\text{العبور المزدوج المتوقع \%}}$

أي أن 60% من فئات العبور المزدوج قد تمت مشا هدتها.

العوامل المؤثرة على الارتباط

يتأثر العبور بين الجينات بعدد المؤثرات الفيزياوية والفسيولوجية والبيئية منها:

1) قرب الجينات من السنترومير، فكلما اقترب الموقع الجيني من السنترومير انخفضت نسبة العبور.

2) قرب الجينات من طرف الكروموسوم، فكلما اقترب الموقع الجيني من الطرف الكروموسومي انخفضت نسبة العبور.

3) العمر، حيث يقل العبور بازدياد العمر، وإن كان هذا التأثير غير واضح أو شامل لجميع الكروموسومات، وكما لوحظ أن المناطق الوسطية في بعض الكروموسومات.

4) الجنس، إذ تقل نسبة العبور في الظروف الاعتيادية لدى ذكور ذبابة الفاكهة وإناث دودة الحرير.

5) درجة الحرارة، إذ تزداد نسبة العبور في درجات الحرارة المنخفضة والمرتفعة أكثر مقارنة بنسبتها في درجة الحرارة الملائمة لحياة الكائن الحي.

6) المضادات الحيوية والإشعاع، إذ يزيد استعمال المضادات الحيوية والاشعاع من زيادة نسبة العبور، فتعريض ذكور ذبابة الفاكهة إلى هذه المؤثرات يزيد من نسبة العبور فيها.

7) الغذاء، إذ تزداد نسبة العبور بزيادة نسب بعض العناصر الفلزية في الغذاء مثل الكالسيوم والمغنيسيوم، كما تزداد نسبة العبور في جينات معينة في حالة الجوع.

8) الطراز الوراثي، إذ تختلف نسبة العبور بين جينين متشابهين باختلاف «الضرب variely رغم انتمائها إلى «النوع species» نفسه.

9) السايتوبلازم، إذ تزداد نسبة العبور أو تقل حسب تأثير السايتوبلازم الخلوي في بعض أنواع الجينات.

مراجع الفصل الثامن

Buhler, E. M., Hum. Genet., 55 (1980) 145.

Comings, D. E., Hum. Genet. 32 (1980) 453.

Fuchs, F. , Sci. Amer., 242 (1980) 47.

Harnden, D., Hum. Genet., 59 (1982) 269.

Hook, E.B., Science, 179 (1973) 139.

Jukes, T.H., Nature, 301 (1983) 19.

Kolota, G., Science, 221 (1983) 1031.

Krumlauf, R. et al, Proc. Natl. Acad. Sci., 79 (1982) 2971.

Martin, G. R., Cell, 29 (1982) 721.

Mckusick, V.A. and Ruddle, F.H., Science, 390 (1977) 405.

Ohno, S., Cell, 315 (1976) 321.

Rowley, J.D., Nature, 301 (1983) 290.

Sing, L. et al, Chromosoma, 79 (1980) 137.

Yunis, J.J. Science, 191 (1976) 1268.

الفصل التاسع

استنساخ الحامض النووي الرايبوزي
RNA Transcription

- مقدمة
- أنزيمات بلمرة (ر ن أ) المعتمدة على (ر ن أ) في الخلايا الابتدائية.
- أنزيمات بلمرة (ر ن أ) المعتمدة على (ر ن أ) في الخلايا الحقيقية.
- مرحلة ما بعد الاستنساخ.
- الاستنساخ المعاكس.
- السرطان.
- الوراثة المناعية.

الفصل التاسع

استنساخ الحامض النووي الرايبوزي

RNA Transcription

مقدمة

تعد عملية استنساخ (ر ن أ) Transcription of RNA الخطوة الأولى للتخليق الحياتي للبروتين، التي يجب أن تتم بدقة متناهية، خاصة أن (ر ن آ) له ترتيب متكامل لترتيب جينات (د ن أ) DNA، ولهذا فإن أي خطأ في عملية الاستنساخ سينتج عنها خطأ في عملية التخليق الحياتي للبروتين مما يؤدي إلى حدوث طفرة وراثية.

لقد تم اكتشاف عملية استنساخ الحامض النووي الرايبوزي «ر ن أ RNA» بعد اكتشاف عملية تضاعف الحامض النووي معدوم الأوكسجين « د ن أ » Replication of DNA، واكتشاف وجود تنظيم (د ن أ) الخلية في النواة، بينما توجد البروتينات في رايبوسومات السايتوبلازم، ولهذا كان لا بد من وجود مادة معينة تقوم بنقل المعلومات الوراثية من (د ن أ) إلى الرايبوسومات، ولهذا افترض فرانسيس كريك في 1957 قيام (ر ن أ) بنقل المعلومات الوراثية ما بين النواة والسايتوبلازم، مستنداً على فرضيته تلك إلى زيادة إنتاج (ر ن أ) داخل النواة في اثناء عملية التخليق الحياتي للبروتين، فضلاً عن وجوده بكميات كبيرة في السايتوبلازم، ويتم في الواقع استنساخ ثلاثة انواع من (ر ن أ) هي:

1) الحامض الرايبوزي الرسول Messenger RNA الذي يكتب اختصاراً mRNA والذي يتم تخصيص 90% من د ن أ لإنتاجه.

2) الحامض الرايبوزي الريبوسومي (rRnA) Ribosomal RNA

3) الحامض الرايبوزي الناقل (tRNA) Transfer RNA الذي يتم تخصيص 10% من (د ن أ لإنتاجها).

وهناك اختلاف مميز بين عمليتي التضاعف والاستنساخ، ففي التضاعف يتم تضاعف (د ن أ) الخلية بكامله، بينما تقتصر عملية الاستنساخ على استنساخ مجموعة جينات محددة، فالاستنساخ عملية اختيارية محددة يسيطر عليها (د ن أ) وتعمل فيها إنزيمات

بلمرة (ر ن أ) المعتمدة على (د ن أ) RNA Polymerases DNA- dependent عاملاً مساعداً، وتسمى اختصاراً إنزيمات بلمرة (ر ن أ) RNA-polymerases وقد تم استخلاص هذه الإنزيمات من مصادر مختلفة، سواء كانت خلايا ابتدائية أو حقيقية النواة.

إنزيمات بلمرة (ر ن أ) المعتمدة على (د ن أ) في الخلايا الابتدائية

اكتشف اربعة علماء من الولايات المتحدة إنزيمات بلمرة (ر ن أ) المعتمدة على (د ن أ) عام 1961 بعد استخلاصها من بكتريا القولون، إذ عمل كل منهم بصورة مستقلة عن الآخر، وقد وجد أن إنزيم بلمرة (ر ن أ) هو إنزيم معقد Holonenzyme complex يحوي أيون الخارصين +Zn في جزئه البروتيني المنشط، ويتكون من خمس وحدات ثانوية subunits، وهي:

سلسلتان ببتيديتان من نوع ألفا – الوزن الجزيئي لكل منها 39000.

وسلسلة ببتيدية من نوع بيتا فتحة –B– وزنها الجزيئي 165000

وجزيئة واحدة من عامل سكما –، وزنها الجزيئي 95000

تدعى السلاسل الأربع الأولى 2BB والمرتبطة ببعضها بقوة «مركز الإنزيم Enzyme coreA» ويرتبط مركز الإنزيم بعامل سكما ارتباطاً خفيفاً، ومع بدء عملية تكون (ر ن أ)، يتصل إنزيم بلمرة (ر ن أ) المعتمد على (دن أ) بجزئيه (د ن أ) في منطقة تدعى «المنطقة المحفزة promoter site » مكوناً «معقد البدء السريع Rapid Start Complex، أو اختصاراً معقد Rs complex/Rs، وتتكون المنطقة المحفزة من تسلسل نيوكليوتايدي خاص يتراوح طوله ما بين 20-40 زوجاً قاعدياً، يميز جزءاً منه عامل سكما، ويسمى ذلك الجزء R، ويميز الجزء الآخر منه ((Rc مركز الإنزيم، وتقع منطقة بدء تكون (ر ن أ) site initiation أو I-site على بعد 5-6نيوكليوتايدات من Rc (شكل 9-1).

وتستعمل «منطقة البدء» قالباً لتكوين «هجين د ن أ – ر ن أ» وتحتاج عملية البدء إلى أيون المغنيسيوم ونيوكليوتايدات (ر ن أ) الأربعة ((ATP, GTP, and UTP)، ونظرياً فإن منطقة البدء قد تحوي أي من القواعد الأربع، ولكن عملياً –وحسب معظم التجارب– فإنها تحوي الثايمين أو الكوانين كما في المعادلة الآتية:

ppp A   pppA pX

or   + pppX -------------> or

ppG   pppg pX

وبعد إضافة نيوكليوتايد واحد أو نيوكليوتايدين، ينفصل عامل سكما عن إنزيم البلمرة (شكل 19-2)، ويبقى «مركز الإنزيم» الذي يقوم بعملية تطويل جزيئة ر ن أ من خلال نيوكليوتايد من النهاية الخماسية إلى النهاية الثلاثية مستخدماً أحد شريطي د ن أ كقالب، وكما في المعادلة الآتية:

n (NMP) n + NTF ---------> (NMP)n + ppi

وتنتهي عملية استنساخ (ر ن أ) عند وصول «مركز إنزيم بلمرة (ر ن أ) إلى منطقة تحوي تسلسل خاص يدعى «تسلسل الانتهاء sequence Terminator» الذي يتميز بوجود ترتيب متتال من قواعد الكوانين والسايتومين، يليه ترتيب متتال من قواعد الأدنين والثايمين، وتنتهي سلسلة (ر ن أ) في منطقة AT، حيث ينفصل إنزيم البلمرة عن (ر ن أ) بعد اتحاده ببروتين معين يدعى «بروتين رو protein p» الذي يبلغ وزنه الجزيئي نحو 50000.

يتم استنساخ شريط واحد من شريطي (د ن أ)، بحيث يتم احلال اليوراسيل بدلاً من الأدنين، والأدنين بدلاً من الثايمين، والكوانين بدلاً من السايتوسين، والسايتوسين بدلاً من الكوانين، كما يتم تكون - خلال عملية الاستنساخ - لولب حلزوني هجيني مكون من شريط (ر ن أ) ملتف حول شريط (د ن أ) يدعى لولب (د ن أ - ر ن أ) DNA-RNA Helix وهو لولب مؤقت لأن (ر ن أ) ينفصل عن د ن أ بعد تكوينه.

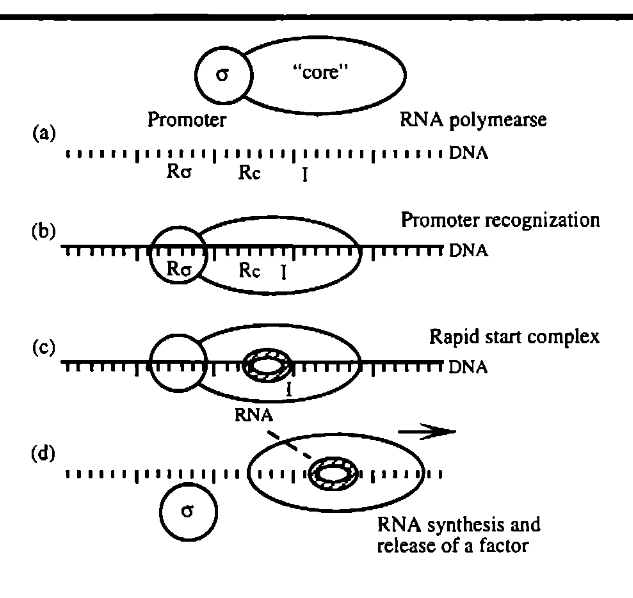
.... TGTTGACAATTT 14-12 قاعدة .... T A T Pu A T Pu 6-5 قاعدة ...... Pu ....

....

.... -ACAACTGTTAAA .... A T A Py T A Py ...... Py ......

التسلسل المحتمل تمييزه بواسط بروتين سكما   التسلسل المحتمل تمييزه بواسطة مركز الأنزيم   بداية تخليق (ر ن أ)

شكل(9-1) تسلسل محتمل لمحفز تخليق (ر ن أ) في بكتيريا القولون



شكل(9-1)مخطط يمثل مراحل بدء تخليق (ر ن أ)

تعمل إنزيمات بلمرة (ر ن أ) بعملية القراءة التصحيحية proof reading –كما في (د ن أ)– لازاحة أي نيوكليوتايد خاطئ يتم وضعه.

إنزيمات بلمرة (كثيرية) (ر ن أ) المعتمدة على (د ن أ) في الخلايا الحقيقية:

يمكن تقسيم إنزيمات بلمرة (ر ن أ) الموجودة في الخلايا الحقيقية إلى ثلاثة أصناف رئيسية هي: I و II و III، يمكن تقسيم كل منها إلى صنفين رئيسيين أو أكثر يرمز لهما A1 B1 C1... ويوجد إنزيم بلمرة (ر ن أ) في النوية. ورغم صعوبات استخلاص وتنقية هذه الإنزيمات، فقد تم اكتشاف أنها مكونة من وحدتين ثانويتين رئيسيتين، يبلغ الوزن الجزيئي لكل منها نحو 100000، وعدد من الوحدات الثانوية، التي يكون وزنها الجزيئي أقل من 100000 لكل منها، ويبلغ الوزن الجزيئي لكل إنزيم بلمرة معقد نحو 500000، ويبدو أن عملية استنساخ (ر ن أ) في الخلايا الحقيقية مشابهة لعملية الاستنساخ في الخلايا الابتدائية، وإن لم يتم اكتشاف عامل بروتيني مشابه لعامل سكما أو لعامل رو، في الخلايا الابتدائية، وهناك أدلة غير مباشرة تشير إلى أن إنزيم بلمرة (ر ن أ) III يميز إشارة البدء واشارة الانتهاء، ويبدو أن الإنزيمات الثلاثة تشترك وبصورة معقدة في عملية استنساخ (ر ن أ) في الخلايا الحقيقية.

مرحلة ما بعد الاستنساخ Post-transcrip tional processing

بعد إتمام عملية الاستنساخ، تحدث للحامض النووي الرايبوزي المتكون عمليات إنزيمية مختلفة في مرحلة تدعى «ما بعد الاستنساخ» يتحول فيها الحامض الرايبوزي المتكون من حامض أولي غير فعال إلى حامض فعال، نتيجة خطوات تحويرية عديدة، قد تشمل:

1) قطع طرف أو طرفي trimming الحامض الأولي.

2) تقصير طول الحامض الرايبوزي من خلال إزالة بعض النيوكليوتايدات بعملية قطع داخلي.

السرطان Concer

يمكن تعريف السرطان بأنه: «مرض ينتج عن نمو خلايا الأنسجة بصور غير طبيعية نتيجة لتعرض الخلية لمؤثرات سرطانية فيرياوية أو كيمياوية أو التعرض للإشعاع مما يؤدي إلى تغير في طبيعة جينات الخلية الحية».

هناك أنواع مختلفة من السرطان (النمو غير الطبيعي لخلايا الأنسجة) بحيث لا يوجد رابط مشترك فيهما يبدو بينها إلا في صفات ثلاث هي:

1) تكاثر الخلايا السرطانية بصورة غير طبيعية وغير مسيطر عليها.

2) غزو الخلايا السرطانية للخلايا الطبيعية المجاورة لها.

3) انتشار النسيج السرطاني إلى مناطق بعيدة داخل الجسم، وتحفيزه بدء تكون أنسجة سرطانية جديدة بظاهرة تدعى «الانبثاث metastasis».

الخلية السرطانية

لا تزال الأبحاث مستمرة لمعرفة كيفية تحول الخلية الاعتيادية إلى خلية سرطانية، إذ تتميز الخلية السرطانية بتحورات كبيرة في غشاء البلازما الذي يفقد كميات كبيرة من الشحوم السكرية glyco lipids،كما تتوقف عمليات نقل المواد بين الخلية السرطانية والخلايا المجاورة لها عبر الغشاء. وتزداد مرونته بازدياد مرونة الهيكل السايتوبلازمي مما يتيح للخلية مرونة كافية للحركة المستمرة والانقسام المستمر، كما تزيد الخلية السرطانية من إفراز الإنزيمات الهاضمة للبروتين proteases التي تتيح للخلية السرطانية مهاجمة وتدمير الخلايا

المجاورة لها، ويستطيع جهاز المناعة للكائن الحي إيقاف زحف الخلية السرطانية ومحاصرتها أحياناً، ولكن في الكثير من الاحيان تستطيع الخلية السرطانية حماية نفسها من خلال تحوير المستضدات (الانتيجينات) الموجودة على سطح الخلية بطريقة معينة مما يمنع الأجسام المضادة التي يفرزها جهاز المناعة من مهاجمة هذه الخلية مما يجعلها تعمل بحرية كاملة.

الوراثة المناعية Immunogenetics

تعد الوراثة المناعية أحد فروع علم الوراثة والتي تتعلق بدراسة العلاقة بين علمي المناعة والوراثة، لا سيما ما يتعلق بعمليات نقل الدم وزراعة الأعضاء.

لقد تم التغلب في بداية القرن العشرين على المصاعب المواجهة لعمليات نقل الدم، وتم التغلب -كذلك - على كثير من المشكلات التقنية التي واجهت عمليات زرع الأعضاء، ولكن لا زالت هذه العمليات تواجه مشكلة رئيسة هي مشكلة رفض جسم الكائن الحي للعضو المزروع فيه والمأخوذ من كائن حي آخر، وذلك لاحتواء سطح خلايا العضو المزروع على مستضدات (انتيجينات) معينة تختلف عن المستضدات الموجودة على سطح خلايا العضو المستأصل، مما يحفز الجهاز المناعي للجسم لإنتاج أجسام مضادة تعمل ضد العضو المزروع، مما يؤدي إلى فشل عملية زرع العضو، لذا فإن نجاح أية عملية زرع عضو تعتمد بالدرجة الأولى على مدى التطابق النسيجي Histo Compatibility بين أنسجة العضو المراد زرعه وأنسجة الجسم الحي المراد زرع العضو فيه، مما يؤدي إلى وجود تشابه أو تطابق في شكل المستضدات في الاثنين، ويزداد احتمال «التطابق النسيجي» بزيادة القرابة بين المتبرع بالعضو والمتبرع إليه، لذا يفضل أن يتم التبرع بالأعضاء المزروعة بين الاقارب من الدرجة الأولى فقط.

مراجع الفصل التاسع

Abelson. J., Annu. Rev. Biochem, 48 (1979) 1035.

Amara, S.G., et al, Nature, 298 (1982) 240.

Beyer, A. L. et al, Cell, 26 (1981) 155.

Black, D.L. et al, Cell, 42 (1985) 737.

Bush, H. et al, Annu, Rev. Biochem., 51 (1982) 617.

Cech, T. R., Cell, 34 (1983) 713.

Chabot, B. et al, Science, 230 (1986) 1344.

Chambon, P., Annr. Rev. Biochem., 44 (1975) 613.

Crick, F., Science, 204 (1979) 264.

Galli, D. et al. Cell, 34 (1983) 823

Grabowski, p. et al, cell, 42 (1985)345.

Keller, W., Cell, 39 (1984) 423.

Mattaj. I.W. and De Roberts, E.M., Cell, 40 (1985) 118.

Nevins. J.R. and Chen-Kiang, S., Cell, 28 (1982) 1

Reanney, D., Nature. 277 (1979) 598.

Ruskin, B. et al. Cell, 38 (1984) 317.

Walter, P. and Blobel. G., Nature, 299 (1982) 691.

Zaug. A. J. and Cech. T.R., Science, 231 (1986) 470.

الفصل العاشر

التخليق الحياتي للبروتين
Protein Biosynthesis

- مقدمة
- الحامض الرايبوزي الناقل
- أنواع الحامض الرسول
- الرايبوسومات
- الرايبوسومات المتعددة
- الشفرة الوراثية
- التخليق الحياتي للبروتين في الخلايا بدائية النواة
  - أ. تنشيط الأحماض الأمينية.
  - ب. بدء تخليق السلسلة الببتدية.
  - جـ. تطويل السلسلة الببتدية.
  - د. انتهاء السلسلة الببتدية.
  - هـ. التفاف وانحناء السلة الببتدية.
- التخليق الحياتي للبروتين في الخلايا الحقيقية النواة.
  - أ. تنشيط الأحماض الأمينية.
  - ب. بدء السلسلة الببتدية..
  - جـ. تطويل السلسلة الببتدية.
  - د. انتهاء السلسلة الببتدية.
  - هـ. التفاف وانحناء السلسلة الببتدية.
- فرضية التذبذب
- الجينات المتداخلة والمتشابكة.
- التعبير الجيني.
- نظرية الأوبيرون.تركيب الأوبيرون.
- ملخص لنظرية الأوبيرون.

الفصل العاشر

التخليق الحياتي للبروتين

Protein Biosynthesis

مقدمة

تبدأ عملية التخليق الحياتي لبروتينات الخلية أو الترجمة Translation بعد انتهاء عملية استنساخ الحامض النووي الرايبوزي، وقد ساهم في اكتشاف هذه العملية ودراسة تفاصيلها - والتي لا يزال بعضها غامضاً إلى الآن - مجموعة كبيرة من العلماء والباحثين المنتمين إلى مختلف فروع علم الأحياء، وذلك لتعقيد هذه العملية التي تشارك فيها أنواع عديدة من الإنزيمات والحوامض الرايبوزية وعدد من الجزيئات الكبيرة، ولكن رغم هذه التعقيدات، فإن إتمام صنع سلسلة ببتدية مكونة من 100 وحدة بناء لا يحتاج لأكثر من خمس ثوان، كما أن العملية منظمة للغاية وبدقة متناهية بحيث لا تصنع الخلية أكثر من حاجتها من البروتين.

لقد مهدت ثلاث اكتشافات هامة في أوائل الخمسينيات الطريق إلى تخليق البروتين حياتياً هي:

1) اكتشاف العالم «بول زاميسنك Paul Zamecnik» كون الرايبوسومات مركز تخليق البروتين حياتياً، وذلك من خلال حقن الفئران بأحماض أمينية مشعة وتتبعها إلى حين اكتشاف وجودها في رايبوسومات كبد الفئران.

2) اكتشاف العالمين بول زامسينك وماهلون هوك لاند Mahlon Hongland اتصال الأحماض الأمينية مع نوع من الحوامض النووية الرايبوزية - التي تمت تسميتها فيما بعد - الحوامض الحوامض الناقلة tRNA.

3) اكتشاف فرانسيس كريك Franeis Crick ارتباط جزء من الحامض الرايبوزي الناقل transfer RNA (tRNA) بنوع معين من الأحماض الأمينية بينما يميز جزء ثاني من الحامض الناقل تسلسلاً نيوكليوتيدياً قصيراً يقع على الحامض الرايبوزي الرسول messenges RNA (mRNA).

ارتأى المؤلف، نظراً لأهمية الحامض الرايبوزي الناقل ورايبوسومات الخلية والشفرة الوراثية في عملية ترجمة البروتين، تناول كل منهم بالتفصيل قبل شرح تفاصيل عملية الترجمة.

الحامض الرايبوزي الناقل Transfer RNA

يتكون الحامض الرايبوزي الناقل من جزيئة مفردة صغيرة تتألف من 73 - 93 نيوكليوتايداً، يتراوح وزنه الجزيئي بين 24 - 31 ألف، وإن كان وزنه الجزيئي في المايتوكوندريا أقل من ذلك بقليل، وهناك حامض ناقل لكل نوع من أنواع الحوامض الأمينية – في الأقل – وإن كان لبعض الحوامض الأمينية حامضان أو أكثر من الحوامض الناقلة، حيث يوجد في الخلية 32 نوعاً من الأحماض الناقلة مقابل 20 حمضاً أمينياً.

تمت تنقية أول حامض رايبوزي ناقل عام 1965 من الخميرة، وقد وجد أنه مكون من 76 نيوكليوتايداً، عشرة منها محورة، وأنه مسؤول عن نقل الحامض الأميني «آلانين Alanine». وفي السنوات التي تلت، تمت تنقية معظم الحوامض الناقلة ومعرفة تسلسلها النيوكليوتايد، وقد تم اكتشاف ما لا يقل عن 8 - 12 نيوكليوتايداً محوراً في كل حامض ناقل، كما أن معظم الحوامض الناقلة تبدأ بالقاعدة النتروجينية «كوانين Gunaine» في طرفها الخماسي بينما تحمل التسلسل النيوكليوتايد (3') C - C - A في طرفها الثلاثي، وتتميز الحوامض الناقلة بشكلها الخاص حيث يبدو كل منها بأذرعه الأربعة شبيه بورقة البرسيم Clover leaf، وإن كان الشكل ثلاثي الأبعاد للحامض شبيهاً بحرف L (شكل 10 - 1).

تدعى الذراع الحاملة لحامض أميني معين «ذراع الحامض الأميني Amino acid Arm» ويدعى الذراع المقابل لها الحامل للشفرة المعاكسة ذراع الشفرة المعاكسة Anticodon Arm»، وتتكون الشفرة المعاكسة من ثلاثة نيوكلوتايدات تكون متكاملة مع النيولكيوتايدات الثلاثة المكونة للشفرة الثلاثية المحمولة على الحامض الرايبوزي الرسول وتستطيع الاتحاد معها، ولكل نوع من أنواع الحوامض الناقلة شفرة معاكسة خاصة به، ويحوي الذراع الثالث نيوكليوسايداً محوراً هو «اليوريدين ثنائي الهيدروجين Dihydrouridine»،

ولهذا يدعى «ذراع DHU»، بينما يدعى الذراع الرابع «ذراع TUC» لحمله نيوكليوسايدين محورين هما «الثايميدين الرايبوزي Ribothymidine» الذي لا يوجد عادة في (ر ن أ)، و «اليوريدين الوهمي Pseudouridine». وتحتوي بعض الحوامض الناقلة على ذراع خامس أثري صغير يختلف في حجمه من حامض لآخر، والحامض الناقل مرن إلى درجة كبيرة وذلك لضعف الأوامر الهيدروجينية بين قواعده وهذا يؤدي إلى تغير شكله ثلاثي الأبعاد بسهولة مما يمكنه من الحركة بسهولة.

أنواع الحامض الرسول Types of mRNA

تقوم جميع أنواع الحامض الرايبوزي الرسول - والتي تمت تنقيتها وفصلها في الخلايا الحقيقية - بإنتاج نوع واحد من السلاسل الببتدية مهما كان عدد الرايبوسومات المتصلة بها، مما يعني أن كل نوع من أنواع الحوامض الرسولية في الخلايا الحقيقية يحتوي على شفرة ثلاثية نهائية واحدة، كما تم اكتشاف أن معظم السلاسل الببتيدية المتكونة - والتي يحتوي بعضها على أكثر من 2000 حامض أميني - تتكسر وتنقسم إلى عدد من السلاسل الثانوية يتراوح عددها بين 2 - 20 سلسلة، يدخل قسم منها في تركيب البروتينات، والقسم الآخر في تركيب الإنزيمات.ولهذا يسمى هذا النوع من الحوامض الرسولية «مفرد السسترون Monocistronic، ويمكن تعريف السسترون Cistron بأنه «وحدة عمل جينية، أو جين تركيبي، أو جزء من كروموسوم مسؤول عن إنتاج سلسلة ببتدية واحدة.

تحمل الحوامض الرسولية في الخلايا الإبتدائية معلومات وراثية لتخليق أكثر من نوع واحد من السلاسل الببتيدية، مما يعني أن كل نوع من الحوامض الرسولية يحمل أكثر من شفرة ثلاثية نهائية، فالحامض الرسول في أوبيرولان لاك Opferon lac يكون ثلاثة أنواع من البروتينات، والحامض الرسول في أوبيرون ترب Operon trp يكون خمسة أنواع من البروتينات، ولهذا يدعى هذا النوع من الحوامض «متعدد السسترون Polycistronic mRNA»، وتحتوي الكائنات بدائية النواة حوامض رسولية مفردة السسترون بنسبة 1% فقط، ومنها الحامض الرسول مفرد السسترون المسؤول عن إنتاج البروتينات الشحمية في بكتيريا القولون.

الرايبوسومات Ribosoms

تم استعمال مصطلح «الرايبوسومات» عام 1975 للدلالة على الجسيمات الدقيقة التي يقدر قطرها في الخلايا الابتدائية نحو 18 نانوميتر ووزنها الجزيئى نحو 2.8 مليون، التي يقدر قطرها في الخلايا الحقيقية نحو 21 نانوميتر ووزنها الجزيئي نحو أربعة ملايين، وتتصل معظمها بالشبكة الأندوبلازمية – وإن كان بعضها يكون بصورة طليقة في السايتوبلازم –، وتشكل نحو ربع الوزن الجاف للخلية، وتشكل الحوامض الرايبوزية الرايبوسومية والبروتينات نحو 65% و 35% من وزن الرايبوسوم المفرد على التوالي.

تصنف الرايبوسومات – عادة – اعتماداً على معامل ترسيبها الذي يمكن تعريفه: «انه قياس لمعدل الترسب لجزيئة كبيرة، ويعتمد على وزن الجزيئة وشكلها، ويقاس بوحدة سفدبرك Svedbera's unit التي تساوي 10 - 13 من الثانية، وحسب المعادلة الآتية:

$$S = \frac{(dx / dt)}{W^2X}$$

حيث:

S: معامل الترسيب.

dX/dt = سرعة الترسيب.

W = السرعة الزاوية (الحرف اللاتيني أو ميكا Omega).

x = المسافة من مركز الدوران (الحرف اللاتيني جي Chi).

يبلغ معدل ترسيب رايبوسوم الخلية الابتدائية 70S، ويمكن أن ينفصل إلى وحدتين ثانويتين، يبلغ الوزن الجزيئي لإحدهما 1.8 مليون ومعامل ترسيبها 50S، كما يبلغ الوزن الجزيئي للوحدة الثانوية الثانية 0.9 مليون ومعامل ترسيبها 30S.

تتكون الوحدة الثانوية الكبيرة 50S من جزيئتين، يبلغ الوزن الجزيئي للأولى 1.1 مليون ومعامل ترسيبها 23SrRNA، ويبلغ الوزن الجزيئى للثانية نحو 0.4 مليون ومعامل ترسيبها 5SrRNA، كما تحوي 34 سلسلة ببتدية، بينما تتكون الوحدة الثانوية الصغيرة 30% من جزيئة واحدة يبلغ وزنها الجزيئي نحو 0.55 مليون ومعامل ترسيبها

16SrRNA، كما تحوي 21 سلسلة ببتدية، وتنفصل وتتحد الوحدتان الثانويتان بعضهما البعض بصورة مستمرة في أثناء عملية «ترجمة» البروتين، ولهذا فاتصالهما ببعض ليس محكماً (شكل 10 - 2).

يتراوح الوزن الجزيئي للسلاسل الببتدية في الوحدتين الثانويتين 50S , 30S، ما بين 75 - 60 ألفاً، وترقم السلاسل في الوحدة 50S من L1 إلى 134 (L = Large) وترقم في الوحدة 30S، من S1 إلى S21 (s = small) وهناك آراء متضاربة عن وظيفة هذه السلاسل، وإن كان يعتقد أنها تلعب دوراً مهماً في عملية ثبات المركبات المختلفة المشاركة في عملية ترجمة الترجمة، وفقدان S12 يمنع التخليق الحياتي للبروتين في ظروف معينة، وفقدان L16 يمنع تكوين إنزيمات النقل transferase وهكذا.

عند فصل وتنقية مكونات الوحدة الصغيرة 30S من سلاسل ببتدية وحوامض رايبوسومية وغيرها، ثم إعادة مزجها معاً في درجة حرارة ملائمة فإن الوحدة الثانوية تعيد تشكيل نفسها من جديد – بعملية شبيهة بإعادة تشكيل الفيروسات نفسها مع الفارق – كما تعيد الوحدة الكبيرة 50S تشكيل نفسها أيضاً مع شرط وجود الوحدة 30S في المزيج.

يبلغ معامل ترسيب رايبوسوم الخلية الحقيقية 80S، ويمكن أن ينفصل إلى وحدتين ثانويتين، يبلغ الوزن الجزيئي للوحدة الكبيرة 2.7 مليون ومعامل ترسيبه 60S كما يبلغ الوزن الجزيئي للوحدة الصغيرة 1.3 مليون ومعامل ترسيبه 40S.

تتكون الوحدة الثانوية الكبيرة 60S من ثلاث جزيئات، تبلغ أوزانها الجزيئية 1.7 مليون و 0.6 مليون و 0.5 مليون. ويبلغ معامل الترسيب 28S rRNA , 5.8S rRNA و 5S rRNA على التوالي، كما تحوي نحو 45 سلسلة ببتدية. وتتكون الوحدة الثانوية، الصغيرة 40S من جزيئة واحدة وزنها الجزيئي 0.75 مليون ومعامل ترسيبها 18SrRNA، كما تحوي نحو 30 سلسلة ببتدية.

يعمل الحامض الرايبوزي الرايبوسومي rRNA على تنظيم بروتينات الرايبوسوم بطريقة خاصة بحيث تسمح للحامض الرايبوزي الرسول mRNA بالعمل والاتصال

-أ-

شكل (10 - 1) التركيب العام للحامض الرايبوزي الناقل كما يبدو في تركيب زهرة البرسيم (أ) وفي تركيبة الثلاثي (ب)

شكل (10 - 2) تركيب الرايبوسومات في حقيقية

بالرايبوسوم، ويعمل 16S rRNA (الموجود في 20S) على تثبيت الحامض الرسول في موضعه لاحتوائه على – إشارة البدء – كما سيتم توضيحه فيما بعد.

تحوي مايتوكندريا وكلوروبلاست الخلايا على رايبوسومات تختلف في صفاتها بعض الشيء عن رايبوسومات الخلايا بدائية وحقيقية النواة (10 - 1).

الرايبوسومات المتعددة Polysomes

اكتشف علماء الوراثة عند فصل وتنقية رايبوسومات الأنسجة الغنية بالبروتين مثل أنسجة البنكرياس، أنها توجد بشكل مجموعات متسلسلة تحوي ما لا يقل عن 80 رايبوسوماً متصلة بحامض رايبوزي رسول (شكل 10 - 3)، ولهذا تمت تسمية هذا النوع من الرايبوسومات بـ «الرايبوسومات المتعددة Polyribosomes or polysomes».

يزيد وجود الرايبوسومات المتعددة من كفاءة الحامض الرسول، ففي البكتيريا يتخلل الحامض الرسول أنزيمات نووية خلال ساعات، ولهذا يوجد ازدواج واضح بين عمليتي استنساخ الحامض وترجمة البروتين، حيث تتصل الرايبوسومات بالحامض الرسول بينما لا تزال عملية استنساخه مستمرة، وتبدأ بعملية تخليق البروتين، وتنتهي عملية تخليق البروتين بعد دقائق من انتهاء عملية الاستنساخ، كماتستفيد البكتيريا من قصر حياة الحامض الرسول من خلال قدرتها على إيقاف عملية تخليق البروتين في حالة عدم الحاجة إليه.

الشفرة الوراثية The Genetic Code

يعد اكتشاف الشفرة الوراثية في الحامض الرايبوزي الرسول أعظم اكتشاف علمي في الستينات (61 - 1964)، ويقارن باكتشاف تركيب (د ن أ) في الخمسينيات، فقد تم اكتشاف أن وجود ثلاث من القواعد النتروجينية الرايبوزية الأربع (أدنين وسايتوسين وكوانين ويوراسيل) بترتيب ثلاثي معين سيؤدي إلى تكوين شفرة ثلاثية Triplet codon مسؤولة عن إنتاج حامض أميني معين.

تستطيع القواعد الأربع أن تترتب 64 ترتيباً ثلاثياً مختلفاً مما يعني تكون 64 شفرة وراثية لـ 20 حامضاً أمينياً، ويتم إنتاج هذه الشفرات عن طريق عملية الاستنساخ من

الشفرات الثلاثية المتكاملة معها والموجودة في (د ن أ)، وبحيث يحل يوراسيل محل أدنين، وأدنين محل ثايمين، وسايتوسين محل كوانين، وكوانين محل سايتوسين (شكل 10 - 4).

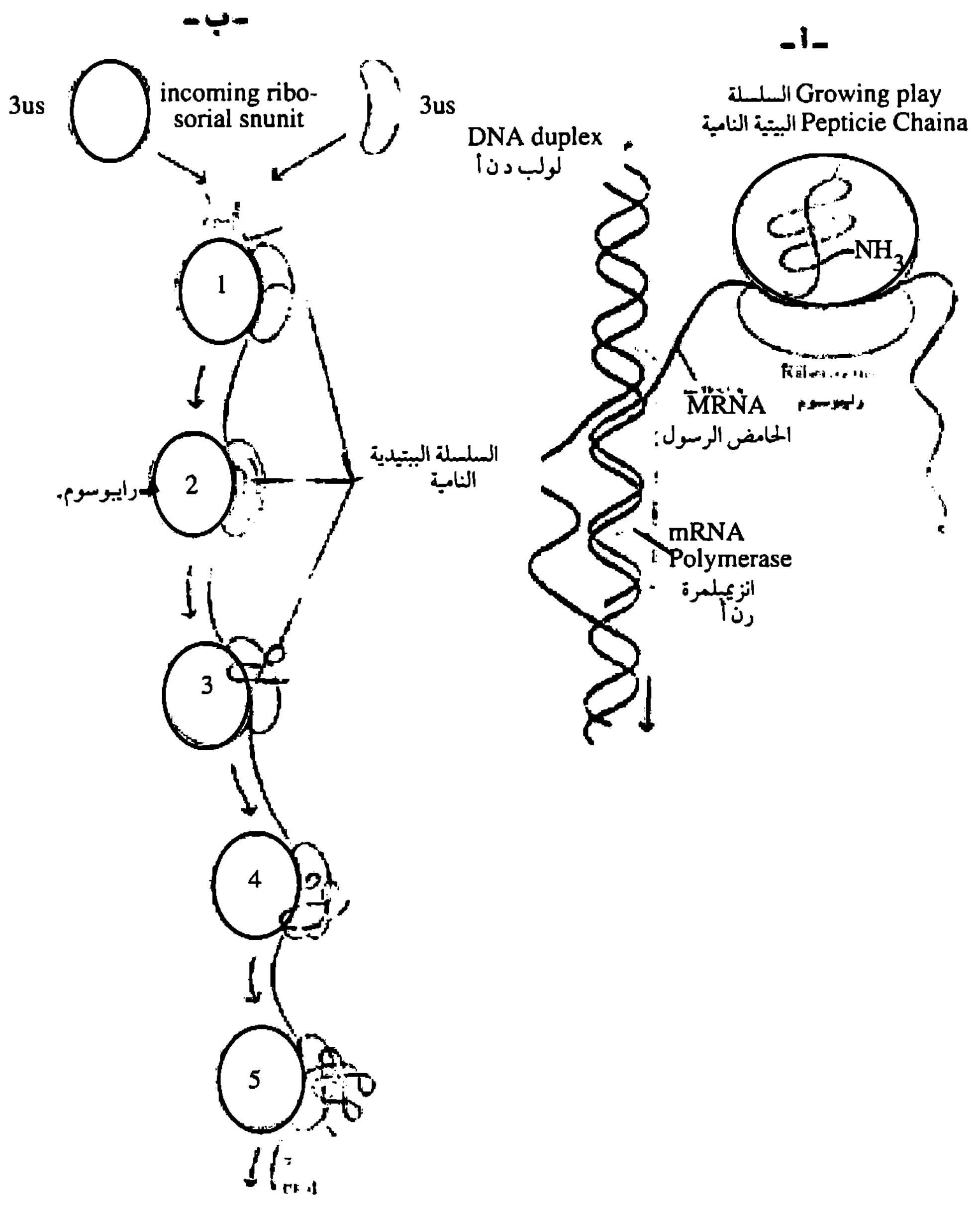
```
DNA  (5') - C. G. T. T. A. C.   (3')
            |  |  |  |  |  |
     (3')  - G. C. A. A. T. G.  (5')

RNA  (5') - C. G. U. U. A. C.  (3')

            Arg          Tyr
```

جدول (10 - 1) خواص رايبوسومات الكلوروبلاست والمايتوكندريا

	الجزيئة	ر ن أ RNA
رايبوسومات الكلوروبلاست	70S	
الوحدة الرايبوسومية الكاملة	50S	5s 23s
الوحدة الثانوية الكبيرة	33s	16s
الوحدة الثانوية الصغيرة		
رايبوسومات مايتوكندريا الحيوان		
الوحدة الرايبوسومية الكاملة	50 - 60s	16 - 18s
الوحدة الثانوية الكبيرة	40 - 45s	12 - 13s
الوحدة الثانوية الصغيرة	30 - 35s	
رايبوسومات مايتوكندريا الفطريات والخمائر		
الوحدة الرايبوسومية الكاملة	70 - 80s	
الوحدة الثانوية الكبيرة	50 - 55s	21 - 24s
الوحدة الثانوية الصغيرة	32 - 38s	14 - 16s
رايبوسومات مايتوكندريا النباتات الراقية		
الوحدة الرايبوسومية الكاملة	70 - 80s	
الوحدة الثانوية الكبيرة	50 - 60s	>23s
الوحدة الثانوية الصغيرة	40 - 44s	>16s



شكل (10 - 3): أ. مزج عمليتي التضاعف والاستنساخ في البكتريا

ب. الرايبوسومات المتعددة.

تتميز الشفرة الوراثية بعدد من الخصائص الهامة منها:

1) لا توجد مسافة فارغة بين شفرة وأخرى، حيث تتسلسل الشفرات الواحدة بعد الأخرى، وفي حالة حدوث طفرة وراثية نقطية مما يؤدي إلى إضافة قاعدة أو إزالة قاعدة نيتروجينية، أو عند تحرك الرايبوسوم بسرعة مما يؤدي إلى عبور قاعدة معينة دون ترجمتها، فستحدث أخطاءاً في عملية تخليق البروتين.

2) تكون الشفرة الوراثية المخصصة لحامض أميني معين واحدة في جميع الكائنات الحية، سواء كانت بدائية النواة أو حقيقية النواه أو فيروسات.

3) تكون الشفرة الوراثية في مايتوكوندريا الخلايا الحقيقية عن الشفرة الوراثية في النواة. فمثلاً الشفرة الثلاثية للحامض البادئ Met في النواة هي AUG وفي المايتوكوندريا AUG. وتستعمل النواة UGA كشفرة نهائية، بينما تعد – شفرة لحامض Trp في المايتوكوندريا، مما يدل على أن التفاعلات الحيوية في المايتوكوندريا مختلفة عن تلك في النواة (الجدول 10 - 2).

4) يدل وجود 64 شفرة وراثية لـ 20 حامضاً أمينياً على أن لكل حامض أميني عدداً من الشفرات الوراثية، فللحامض الأميني Arg له ست شفرات وراثية وللحامض الأميني Gly، Ala اربع شفرات وراثية مثلاً، ويتميز الحامضين الأمينين trp , met بوجود شفرة وراثية واحدة لكل منهما.

5) هناك شفرة بدء واحدة (AUG)، وثلاث شفرات نهائية (UAA , UAG & UGA).

6) تكون معظم الاختلافات بين الشفرات الوراثية في القاعدة الثالثة في الطرف الثلاثي، ولهذا يمكن كتابة معظم الشفرات بالصيغة الآتية:

$$X \,.\, Y \,.\, {}^{A}_{G} \qquad\qquad X \,.\, Y \,.\, {}^{A}_{C}$$

7) يتم نقل الشفرات الوراثية داخل السايتوبلازم بـ 32 حامضاً رايبوزياً ناقلاً – في أقل تقدير.

الحرف الثاني من الشفرة

الحرف الأول من الشفرة الثلاثية

	U		C		A		G	
U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys
	UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGU	Cys
	UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	End	UGA	End
	UUG	Leu	UCG	Ser	UAG	End	UGG	Trp
C	CUU	Leu	CCU	Ser	CAU	His	GGU	Arg
	CUC	Leu	CCC	Ser	CAC	His	CGU	Arg
	CUA	Leu	CCA	Ser	CAA	Gin	GGA	Arg
	CUG	Leu	CCG	Ser	CAG	Gin	GGG	Arg
A	AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser
	AUC	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGU	Ser
	AUA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg
	AUG	Met	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	
G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Ser
	GUC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGU	Ser
	GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Arg
	GUG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Arg

شكل (10 - 4) الشفرة الوراثية

جدول (10 - 2) التغيرات في الشفرة الوراثية للمايتوكوندريا مقارنة مع الشفرة الوراثية الطبيعية (شفرة نواة حقيقية النواة).

	AGA	AGA	AUA	CUG, CUC	UGA
الشفرة الوراثية الطبيعية	Arg	Arg	Ile	Leu	End
مايتوكوندريا الخميرة	Arg	Arg	Met	Thr	Trp
مايتوكوندريا الإنسان	Arg	End	Met	Leu	Trp
مايتوكوندريا Neurospera	Arg	Arg	Ile	Leu	Trp
مايتوكوندريا الذرة	Trp	Arg	Ile	Leu	End

التخليق الحياتي للبروتين في الخلايا بدائية النواة

Biosynthesis of protien in prokaryotes

تحدث عملية التخليق الحياتي (ترجمة) للبروتين في خمس مراحل مهمة (جدول 10 - 3) هي:

أ. تنشيط الأحماض الأمينية Activation of Amino Acids

تحدث هذه المرحلة في العصير السايتوبلازمي (السايتوسول «Cytosol») وليس داخل الرايبوسومات، وفيها يتم اتحاد كل نوع من الأحماض الأمينية العشرين – كل على حدة – بنوع خاص من الحوامض الرايبوزية الناقلة، وبمساعدة إنزيمات خاصة منشطة تدعى Aminoacyl - tRNA synthetases وتحدث عملية التنشيط على مرحلتين، يتم في المرحلة الأولى منها تكوين المركب المعقد «أدينلات الأسيل الأميني Aminoacyl Adenylate، المرتبط بالإنزيم من خلال تفاعل ATP والحامض الأميني في الموقع المنشط أو المحفز Active site للإنزيم، حيث ترتبط مجموعة كاربوكسيل OH- الحامل

الأميني بآصرة انهيديرية Anhydride linkage مع مجموعة خماسي الفوسفات PO4 في AMp.

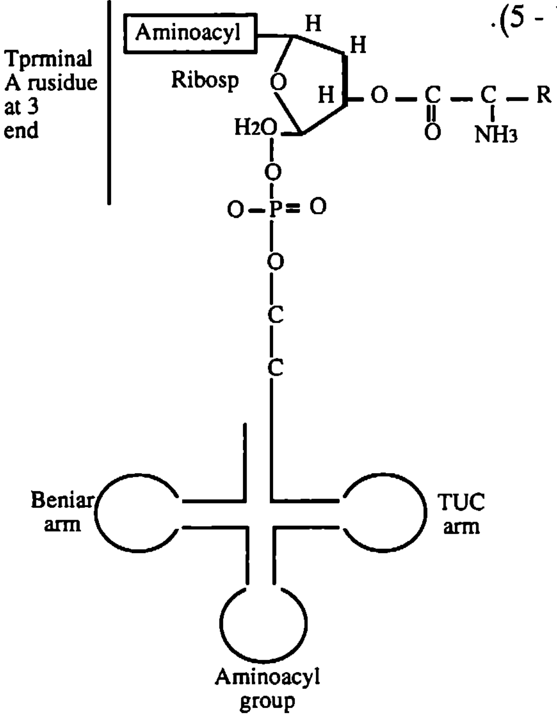
Amino Acid + ATP + E ⟶ E - aminoacyl adenylate + PPi

يتم انتقال مجموعة «أمينو أسيل» أو الأسيل الأميني في المرحلة الثانية من المركب الإنزيمي الأدينلاتي إلى موقعها في الحامض الرايبوزي الناقل، حيث تتحد مع ذرة الكربون الثانية أو الثالثة C_2 or C_3 في السكر الخماسي لنيوكلوسيد الأدنوسين Adenosine الكائن على طرف الحامض الناقل.

E - aminoacy 1 adenylate + tRNA ⟶

aminoacyl - rTNA + Adenylate + E

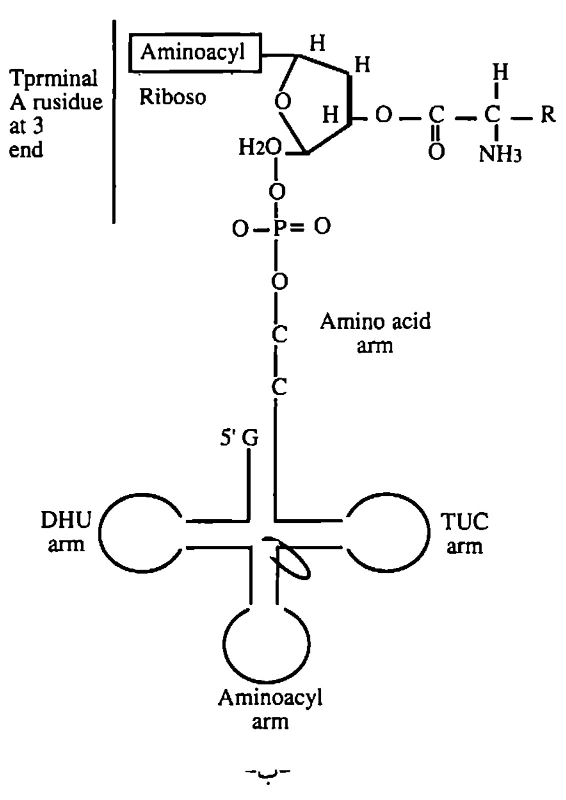
تستطيع مجموعة «أمينوأسيل» الانتقال أو القفز بين الذرة الكربونية الثانية والذرة الكربونية الثالثة في أثناء عملية الترجمة (شكل 10 - 5).



شكل (10 - 5) التركيب العام لجزيئة اميتو أسيل – حامض ناقل

جدول (10 - 3) : المركبات التي تستعمل في المراحل الخمس الهامة لتخليق البروتين حياتياً في بكتيريا القولون.

المرحلة	المركبات الهامة الضرورية
1) تنشيط الأحماض الأمينية	20 حامض أميني، 20 حامض رايبوزي ناقل، أيون المغنيسيوم، 20 نوع من إنزيمات تخليق الحامض الناقل – أمينو أسيل، ATP.
2) بدء منع السلسلة الببتدية	حامض نووي رسول، شفرة البدء AUG الواقعة على الحامض الرسول، الوحدة الرايبوسومية الثانوية 30S الوحدة الرايبوسومية الثانوية 50S عوامل البداية (IF - 1, IF - 2, IF - 3)، أيون المغنيسيوم، GTP, N - Formyl- مركب معقد مكون من methionly - tRNA.
3) تطويل السلسلة الببتيدية	الرايبوسوم الفعال 70S (معقد البدء)، عوامل التطويل (Tu, Ts, G)، إنزيمات النقل الببتيدي Peptidy 1 transferase Aminoa- cy - tRNA specified by Condons أيون المغنيسيوم، GTP.
4) إنتهاء السلسلة الببتيدية	شفرات النهاية على الحامض الرسول، عوامل إطلاق السلاسل الببتيدية (ATP) (R1, R2, S).
5) إنحناء والتفاف السلاسل الببتيدية	إنزيمات خاصة وعوامل مساعدة تعمل لإزاحة وحدات البدء أو لتحوير وحدات الانتهاء.



-ب-

شكل (10 - 5): التركيب العام لجزيئة أمينو أسيل - حامض ناقل

يمكن اختصار معادلة تنشيط الأحماض الأمينية كالآتي:

$$\text{Amino Acid} + \text{tRNA} + \text{ATP} \xrightarrow[Mg_{2+}]{E} \text{Amino Acyl - tRNA} + \text{AMP} + 2\text{Pi}$$

يؤدي اتحاد إنزيم Synthetase خاطئ بحامض رايبوزي ناقل إلى تكوين بروتين خاطئ، ولكن - لحسن الحظ - فإن معظم الأخطاء الناتجة يمكن تصحيحها بعملية شبيهة بعملية تصحيح أخطاء عملية تضاعف (د ن أ).

ب) بدء تخليق السلسلة الببتيدية حياتياً Initiation of polypeptide chain

تتكون هذه العملية من ثلاث مراحل، ففي المرحلة الأولى يتم ارتباط عامل البدء الثالث IF - 3 (الوزن الجزيئي 22000) بالوحدة الرايبوسومية الثانوية 30S مما يؤدي إلى انفصال الوحدتين الثانويتين 20S و 50S عن بعضهما (شكل 10 - 6)، وفي الوقت نفسه يرتبط

الحامض الرايبوزي الرسول mRNA الحامل للشفرات الثلاثية بالوحدة الثانوية 30S بحيث تقع أول شفرة ثالثية «شفرة البدء AUG» في موقع معين من الرايبوسوم يدعى «الموقع الببتيدي أو موقع ب Peptidy 1 site or P site، ثم تبدأ المرحلة الثانية بارتباط الحامض الرايبوزي الناقل والحامل للشفرة المعاكسة في أحد طرفيه والحامض الأميني البادئ في الطرف الآخر مع الوحدة الثانوية 30S في موقع ب أيضاً.

يرتبط عامل البدء الثاني IF - 2 (الوزن الجزيئي 118000) والمساعد في تثبيت الحامض الناقل في موضعه بالحامض الناقل من جهة وبـ GTP من جهة أخرى.

يتم في المرحلة الثالثة انفصال كل من عاملي البدء الثاني والثالث عن الرايبوسوم مما يؤدي إلى اتحاد الوحدة الرايبوسومية الكبيرة 50S مع الوحدة 30S مرة أخرى، وتحلل GTP، مائياً إلى GDP , Pi، وتكون معقد البدء initiation complex المكون من الراسيبوسوم 70S والحامض الرسول ومعقد الحامض الناقل – الحامض الأميني - fMet $tRNA^{fmet}$، وتدل جميع الأبحاث على أن وجود عامل البدء الأول IF - 1 (الوزن الجزيئي 9000) يعمل عاملاً مساعدةً على سرعة إعادة اتصال 30S بالوحدة 50S.

يكون الحمض الأميني البادئ واحداً في جميع الخلايا الابتدائية وهو «الميثينون الفومالي N - formyl methionine ويكتب اختصاراً fMET، ويدعى الحامض الناقل المتخصص في نقله $tRNA^{fme}$.

يتصل الحامض الأميني fMet مع حامضه الرايبوزي الناقل من خلال إنزيم خاص يدعى Methionine aminoacyl - tRNA synthethase من خلال مرحلتين متعاقبتين:

1) يتم اتصال الحامض الأميني ميثيونين Methionine مع $tRNA^{fme}$ بإنزيم eynthethase كما في المعادلة الآتية:

$$\text{Methionine} + \text{ttRNA}^{fme} + \text{ATP} \longrightarrow \text{Methionyl - tRNA} + \text{AMP} + \text{Pi}$$

2) يتم انتقال مجموعة الفورمايل formyl group في المرحلة الثانية إلى مجموعة الأمين NH2 في الميثنول methinoyl residue بين مانحة أو معطية - N - 10 - N

romylterahydrofolate بإنزيم يدعى ترانزفور ميوليز transfomylse كما في المعادلة الآتية:

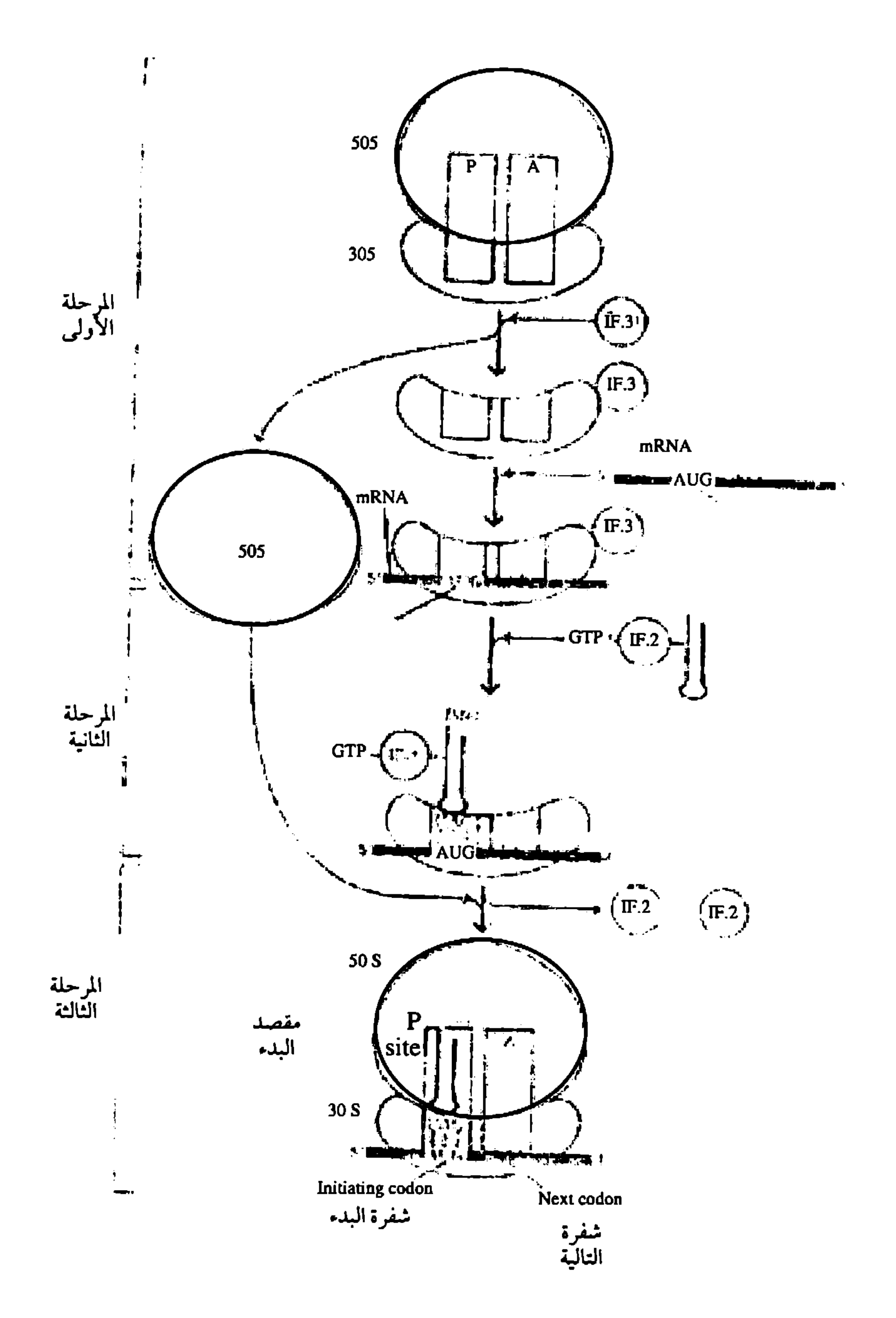
N10 - formyltertrahydrofolate + Methioning tRNA ^{fme}

$\longrightarrow$ Terahydrodrofolate + fMet - tRNA ^{fme}

هناك نوعان من الحامض الرايبوزي الناقل مخصصة للحامض الأميني ميثنون، أحدهما يدعى tRNA ^{fme}، وكلاهما يستطيع استقبال الميثنون في التفاعل التنشيطي، ولكن tRNA ^{fme} بمفرده يستطيع استقبال مجموعة الفورمايل ليصبح الحامض الأميني البادئ.

يعد fMet الحامض الأميني البادئ في عملية تخليق البروتين حياتياً في الخلايا الابتدائية وفي عمليات تخليق البروتين حياتياً الحادثة في مايتوكوندريا وكلوروبلاست الخلايا الحقيقية، مما يصنع النظرية القائلة بأن أصل الميتوكوندريا والكلوروبلاست خلايا بدائية النواة (مثل البكتيريا) تعايشت سلمياً داخل خلايا حقيقية النواة، ثم تطورت تدريجياً إلى العضيات الحالية قوة وأدلة ثبوتية جيدة، رغم وجود اختلافات واضحة متعددة بين الكائنات بدائية النواة والمايتوكوندريا والكلوروبلاست في عمليات تضاعف(د ن أ) واستنساخ (ر ن أ) يستند عليها معارضو هذه النظرية.

يعتمد Mct الحامض الأميني البادئ في عملية تخليق البروتين حياتياً في الخلايا الحقيقية والمشكلة التي واجهت علماء الوراثة وجود شفرة ثلاثية واحدة للميثنون والميثنون الفورمالي هي (3') AUG (5') وفي الخلايا الابتدائية يصل AUG إلى موقعه المعين في موقع ب في الرايبوسوم بإشارة البدء initiation signal في الحامض الرسول التي توجد في الطرف الخماسي من الشفرة الثلاثية، وتحوي هذه الإشارة على عدد من القواعد A و G (نحو 806 في العدد)، وتتحد هذه الإشارة مع القواعد المتكاملة معها والموجود في 16S rRNA في الوحدة الثانوية 30S وتوجد إشارة بدء في tRNA ^{fme} متكاملة قواعدها مع إشاءبدء.



شكل (10 - 6): تكون معقد البدء في ثلاث مراحل

الحامض الرسول، ولهذا يميز الحامض الناقل tRNA ^{fMet} إشارة البدء وقبل تمييزه للشفرة الثلاثية AUG، وهكذا فرغم أن الشفرة الثلاثية للحامضين الأمينين واحدة، إلا أن نوع الحامض الناقل مختلف.

تعد عملية البدء من أهم مراحل صنع السلسلة الببتيدية، لأن عدم وضع الحامض الأميني البادئ سيؤثر في عملية ترجمة البروتين، ولكن أخطاء العملية قليلة جداً لسببين هما:

1) اتحاد الشفرة الثلاثية في الحامض الرسول مع الشفرة الثلاثية المعاكسة في الحامض الناقل.

2) وجود موقع (ب) في الرايبوسوم، فهو الموقع الذي يتحد به الحامض الأميني البادئ، ومنه يغادر الحامض الناقل الفارغ، بينما تتحد بقية الأحماض الأمينية في موقع أ من الرايبوسوم.

ج) تطويل السلسلة الببتديدية Elongation of polypeptide chain

تحدث دورة مكونة من ثلاث مراحل عند إضافة كل حامض أميني إلى السلسلة الببتيدية النامية، وتتكرر هذه الدورة مئات أو آلاف المرات إلى أن يتم إكمال السلسلة الببتيدية. وتحتاج العملية إلى عوامل التطويل الثلاثة وهي: عامل التطويل Elonga- tion factor - Tu Tu أو(EF - TU الوزن الجزيئي 42000 - 48000) وعامل التطويل Ts (الوزن الجزيئي 31000 - 34000) وعامل التطويل G (الوزن الجزيئي 72000 - 84000)، وتبدأ المرحلة الأولى باتصال الحامض الناقل الآتي الحامل لحامض أميني جديد aminoacyl -tRNA الذي يتحد أولاً مع عامل التطويل Tu المتصل بجزئية واحدة من GTP مما يؤدي إلى تكون معقد Aminoacyl - tRNA - Tu - GTP الذي يتحد بدوره مع معقد البدء initaion complex وعندئذ يتحلل GTP مائياً إلى Pi , GDP، وينفصل معقد Tu - GDP، عن الرايبوسوم.

لا يتسطيع GTP إزاحة GDP من المعقد Tu - GDP لثباته، ولهذا يقوم عامل التطويل Ts بتكوين معقد مع عامل التطويل Tu (معقد Tu.Ts) وإزاحة GDP في المرحلة الثانية، وعند تفاعل GTP مع معقد Tu.Ts، تتم إزاحة Ts وتكون معقد Tu.GTP من جديد في المرحلة الثالثة من عملية التطويل (شكل 10 - 7).

إن تحلل GTP مائياً في المرحلة الأولى سيمنح الحامض الناقل الثاني الحامل لحامض أميني جديد الطاقة للارتباط بالوحدة الرايبوسومية 70S في الموقع الأمينو أسيل Aminoacyl site أو موقع (أ)A site ومن خلال ارتباط شفرته بالشفرة الثلاثية على الحامض الرسول في الموقع(أ).

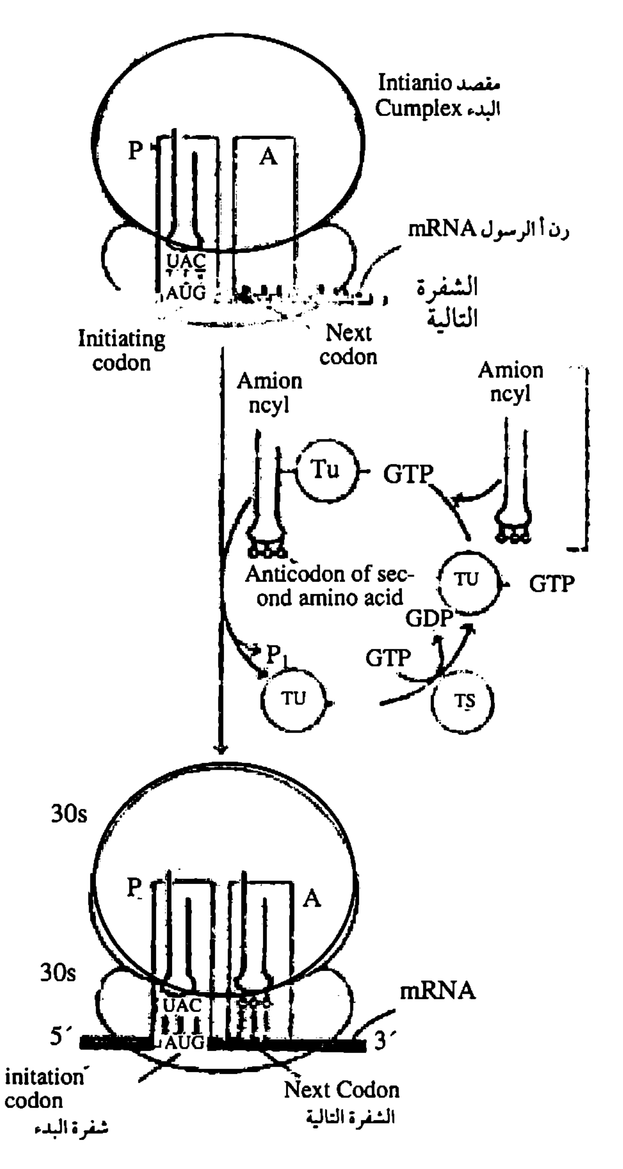
يتم أثناء المرحلة الثانية - حصول ارتباط بين الحامض الأميني البادئ fMet في موقع (ب) مع الحامض الأميني الجديد في موقع أ، ويقوم إنزيم الببتيدل ترانفيريز Peptidy 1 trans-ferae بالعمل عاملاً مساعداً لهذا التفاعل الحادث في 50S (شكل 10 - 8)، وبحيث يحمل الناقل الحامض الناقل في موقع(أ)حامضين أمينين متصلين ببعض، بينما يبقى الحامض الناقل البادئ tRNAfMet فارغاً في موقع ب.

يتم تحرك الرايبوسوم - في المرحلة الثالثة - على طول الحامض الرسول وباتجاه طرفه الثلاثي مسافة شفرة ثاثية واحدة (ثلاث قواعد)، وبما أن الحامض الناقل الحامل لحامضين أمينين متصلين لا يزال متصلاً بالشفرة الثلاثية الثانية فإن الحركة ستنقله من الموقع(أ) إلى الموقع ب، كما أن هذه الحركة ستسبب إطلاق سراح أو حرية الحامض الناقل البادئ، وفي الوقت نفسه ستحل شفرة ثلاثية في موقع(أ)، ويعمل عامل التطويل G والمسمى أحياناً إنزيم الحركة الموقعية translocase عامة مساعداً لتحفيز حركة الرايبوسوم على طول الحامض الرسول، وتسمى هذه الحركة «الحركة الموقعية translocation»، كما يتم تحلل جزيئة ثانية من GTP مائياً إلى GDP لتوليد الطاقة اللازمة لحركة الرايبوسوم.

يستعد الرايبوسوم - الآن - لبدء عملية تطويل جديدة من خلال مجيء حامض ناقل جديد حامل لحامض أميني جديد إلى الموقع أ، وتستمر العملية، وتبقى السلسلة الببتيدية متصلة دائماً بالحامض الناقل لآخر حامض أميني، مما يجعل السلسلة متصلة دائماً بالحامض الناقل في موقع أ.

د. انتهاء السلسلة الببتيدية Termination of polypeoptide

يتم فصل السلسلة الببتيدية الكاملة عن الرايبوسوم من خلال وجود إحدى شفرات ثلاث نهائية تسمى «شفرات عديمة المعنى Nonsense codons» على الحامض الرسول،وهي UGA، UAG , UAA ،. وهذه الشفرات لا تدل أو تشعر وغير مخصصة



شكل (10 - 7) عملية تطويل السلسلة

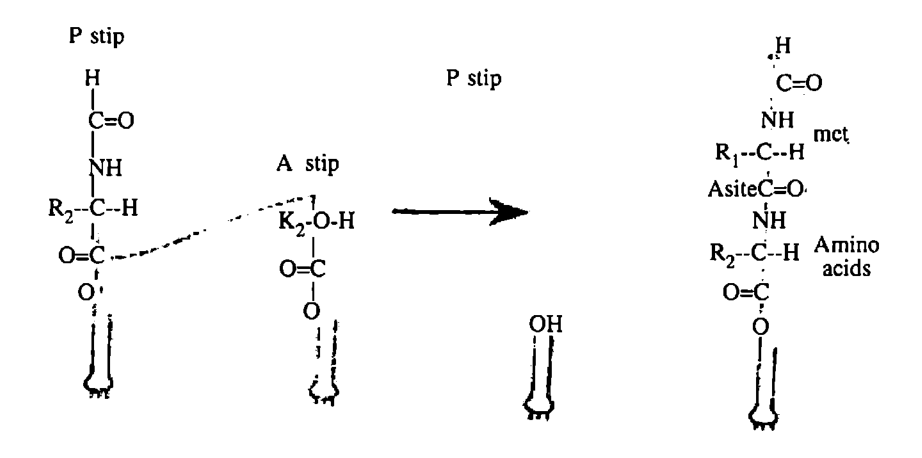
لأي حامض أميني معين. ولهذا فعندما تصبح إحداها في موقع (أ)، يقوم عاملان من عوامل البـتـر أو الإطلاق Termination of relasig factors بالمساعـدة في تحطيم الآصـرة التي تربط السلسلة الببتيدية بالحامض الناقل.

يوجد نوع من التخصص بالنسبة لعوامل الإطلاق فيعمل العامل الأول RF - 1 (الوزن الجزيئي 44000) مع الشفرتين عديمة المعنى (UAA, UAG، بينما يعمل العامل الثاني RF - 2 الوزن الجزيئي 47000) مع الشفرتين عديمة المعنى (UAA , UGA، بينما لا يعد العامل الثالث RF - 3 (الوزن الجزيئي غير معروف) متخصصاً ولا يستطيع العمل إلا بوجود أحد العاملين الآخرين، ولكن لا بد من وجود عاملين لتحطيم الآصرة الرابطة بين السلسلة الببتيدية والحامض الناقل (شكل 10 - 9).

يقوم عاملان آخران هما عامل إطلاق الرايبوسوم Rivosome release factor (الوزن الجزيئي: 18000) وعامل التطويل G (72000 - 84000) بفصل الحامض الناقل والحامض الرسول عن الرايبوسوم، وفصل وحدتي الرايبوسوم الثانويتين 30S و 50S عن بعضهما البعض استعداداً لعملية جديدة، ويبقى عامل البدء IF - 3 الوحدتين منفصلتين.

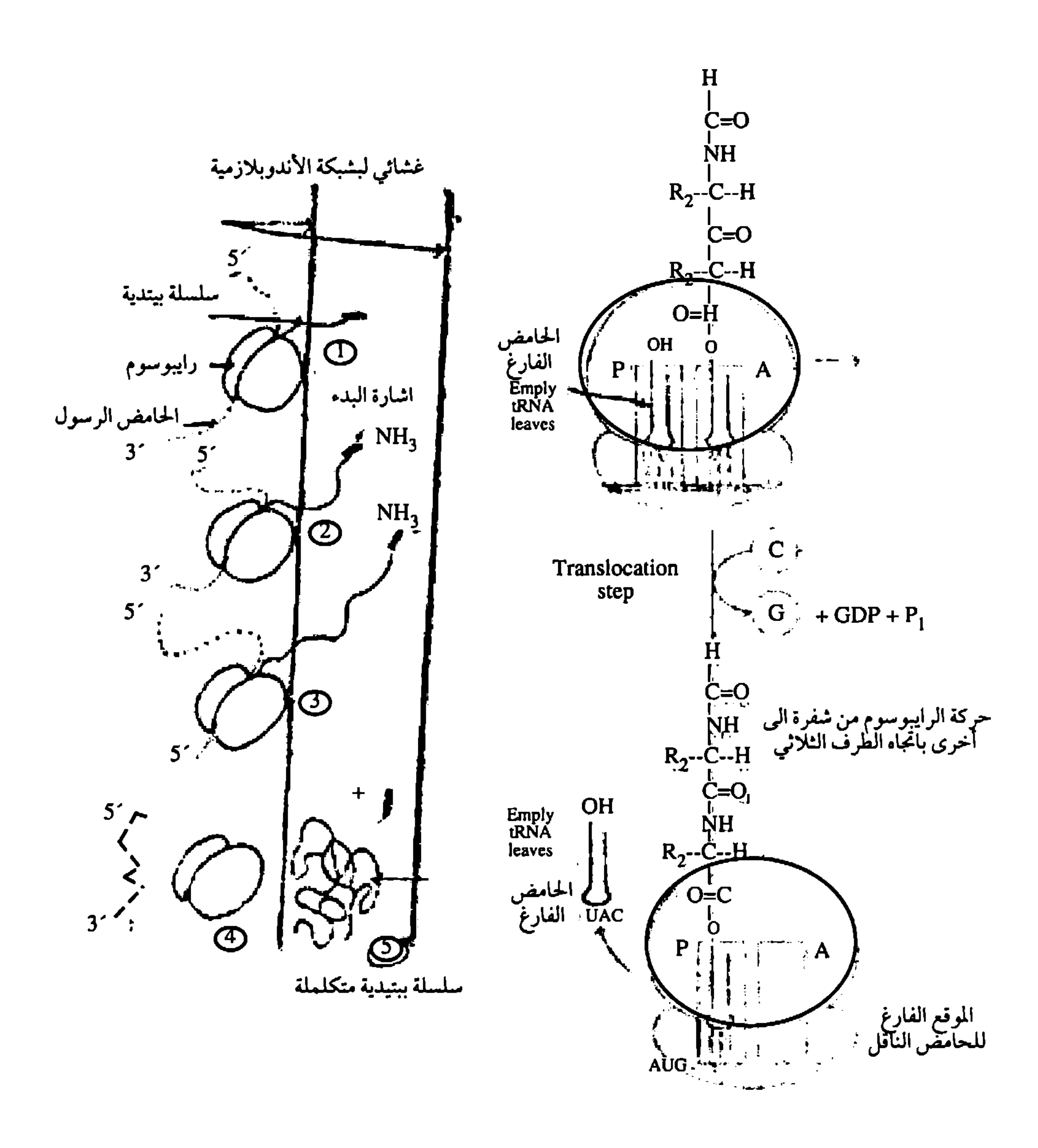
هـ. التفاف وتحضير السلسلة الببتديدية Folding & Processing of polypeptide chain

تبدأ السلسلة الببتيدية في أثناء – أو بعد – تخليقها حياتياً مباشرة بالالتفاف حول نفسها لتأخذ «الشكل الطبيعي Native conformation» لها. وفي هذه العملية التي تسمى «ما بعد الانتقال Post transition» يتم انفصال عدد من الحوامض الأمينية الموجودة في مقدمة السلسلة (الطرف الخماسي 5` - End) بفعل إنزيمات خاصة ومنها الحامض الميثوني الفورمالي N - formaly methionice في حالة الخلايا الإبتدائية – وحامض الميثونين – Me-thionine في حالة الخلايا الحقيقية – مما يؤدي إلى انعدامها في تركيب البروتين النهائي، والحقيقة أن 99% من بروتينات الخلية لا تحتوي fMet أو Met كأول حامض أميني لها، فالحامض الأميني الأول هو اللايسين Lysine في الإنزيم الرايبوزي البقري Bovine Ri-vonuclease– مثلاً-:



شكل (10 - 8) : تكون أول رابطة ببتيدية

تتجه كل سلسلة ببتيدية بعد انتهاء عملية «بعد التحول» إلى المكان المخصص لها في الخلية، وتصل السلاسل إلى موقعها المحدد من خلال وجود «إشارة دالة أو رئيسة Singal-ing leader» مكونة من 15 - 30 حامضاً أمينياً في بداية السلسلة الأمينية، يتم تمييزها بمواقع تسلم خاصة على السطح الخارجي للشبكة الأندوبلازمية، وبعد التصاق السلسلة الببتدية، يتم انفصال «السلسلة الدالة» عن بقية السلسلة التي ستحاط بـ «الحويصلات الفارزة secrtory vesicle يتجه بها إلى معقد كولجي، ومنه إلى بقية أجزاء الخلية.



شكل (10 - 9) : عملية انتهاء السلسلة الببتيدية

تخليق البروتين حياتياً في الخلايا حقيقية النواة

Biosynthesis of protein in Eukatyotes

تتم عملية التخليق الحياتي للبروتين في خلايا حقيقية النواة بالطريقة نفسها التي تتم فيها العملية في خلايا بدائية النواة، وإن كانت التفاصيل أقل وضوحاً وأصعب إدراكاً، ويبدو – من المعلومات المتوفرة – وجود اختلاف واضح في عملية «بدء السلسلة الببتيدية» واختلافات بسيطة في العمليات الأخرى، فضلاً عن الاختلافات بين تركيب وشكل الإنزيمات والبروتينات المستعملة التي تكون أكثر تعقيداً عن مثيلاتها في بدائية النواة.

1) تنشيط الأحماض الأمينية: تكون إنزيمات synthethase أكثر تعقيداً من مثيلاتها في بدائية النواة.

2) بدء السلسلة الببتيدية: يكون الميثينون Methinonine الحامض الأميني البادئ، وهناك تسعة عوامل بدء – في الأقل تسمى:

eLF-1, eLF - 2, eLF2+ , elf - 3,

eLF - 4A, elF - 4B , eLF - 4C, elF - 4D, IF - 5

ويتم تحليل جزيئية ATP مائياً، إضافة إلى جزيئة GTP لتوليد الطاقة اللازمة لفصل الرايبوسوم 80S إلى 40S المتصلة بالحامض الرسول و 60S الحرة.

3) تطويل السلسلة الببتيدية: توجد ثلاثة عوامل تطويل في الخلايا الحقيقية، حيث يستطيع عامل التطويل EF - la الاتصال بـ GTP و GOP، أي أنه يؤدي عمل العاملين Tuو Tsفي خلايا بدائية النواة، كما يؤدي عامل التطويل EF-2 عمل عامل التطويل في خلايا بدائية النواة ولكن وظيفة العامل EF - IB غير واضحة، وإن كان يرتبط بصورة مستمرة مع العامل EF - la.

4) انتهاء السلسلة الببتيدية: يوجد عامل إطلاق واحد RF يقوم بتمييز جميع الشفرات عديمة المعنى.

5) التفاف وتحضير السلسلة الببتيدية: تتحلل أو تنقسم السلسلة الببتيدية المتكونة إلى عدد من السلاسل في معظم الأحيان - قبل أن تبدأ مرحلة «ما بعد الانتقال Posttranition الشبيهة بما يحدث في الخلايا الابتدائية.

فرضية التذبذب Wobble Hypothesis

افترض فرانسس كريك «فرضية التذبذب» لبيان استطاعة حامض رايبوزي ناقل تمييز عدة شفرات وراثية، واعتماداً على الفرضية، تتحد أول قاعدتين في الطرف الخماسي للشفرة الثلاثية على الحامض الرسول مع أول قاعدتين في الطرف الثلاثي للشفرة المعاكسة على الحامض الناقل بواسطة أواصر هيدروجينية قوية، ولكن القاعدة الثالثة في الشفرة المعاكسة على الحامض الناقل لها نوع من حرية الارتباط الهيدروجيني مع مجموعة من القواعد، فعلى سبيل المثال تستطيع القاعدة الثالثة سايتوسين C تمييز كوانين G فقط وترتبط معه، بينما يرتبط أدنين A هيدروجينياً مع يوراسيل U فقط.

(5') X.Y.C (5') X.Y.A

Y.X.G (3') Y.X.U (3')

ولكن إذا كانت القاعدة الثالثة من نوع يوراسيل U، فإنها تستطيع:

1) التمييز والارتباط مع أدنين A بقوة.

2) التمييز والارتباط مع كوانين G بضعف (تمييز متذبذب).

وإذا كانت القاعدة الثالثة كوانين G. فإنها تستطيع:

1) التمييز والارتبط مع سياتوسين C بقوة.

2) التمييز والارتباط مع يوراسيل U بضعف (تمييز متذبذب).

X.Y.U X.Y.G

Y.X.A (قوي) Y.X.G (قوي)

G (متذبذب) U (متذبذب)

وإذا كانت القاعدة الثالثة قاعدة محور مثل «اينوسين Inosine» فإنها تستطيع الارتباط

بصورة متذبذبة مع كل من أدنين أو يوراسيل أو سايتوسين.

افتراض فرانس كريك سبباً عملياً لوجود «ظاهرة التذبذب» فارتباط قواعد الشفرة الثلاثية بأواصر هيدروجينية قوية مع قواعد الشفرة المعاكسة المحمولة على الحامض الناقل، سيجعل عملية فصل الحامض الناقل عن الحامض الرسول عملية صعبة للغاية تستلزم المزيد من الطاقة والوقت، بينما ارتباط قاعدتين بقوة مع بعضهما وارتباط القاعدة الثالثة بضعف سيسهل عملية فصل الحامض الناقل عن الحامض الرسول.

الجينات المتداخلة او المتشابكة Overlapping genes

تم اكتشاف وجود عدد من الجينات - في بعض الفيروسات متشابكة أو متداخلة مع بعضها مما يتعارض مع نظرية «الترتيب الطولي للجينات»، ويعني تداخل الجينات اشتراك جينين أو أكثر في القاعدة نفسها أو القواعد «النتروجينية مما يؤدي إلى انتاج أكثر من شفرة وراثية واحدة من القاعدة نفسها. فتحوي العاثية OX174 - على سبيل المثال - تسعة جينات (A - J) متداخلة مع بعضها، حيث يقع الجينان E , B ضمن الجينين D , A على التوالي (شكل 10 - 9) وتتشابك الجينات السبعة الأخرى بصورة معقدة حيث تتشابك إشارة البدء مع إشارة النهاية في خمسة جينات على الأقل (شكل 10 - 10).

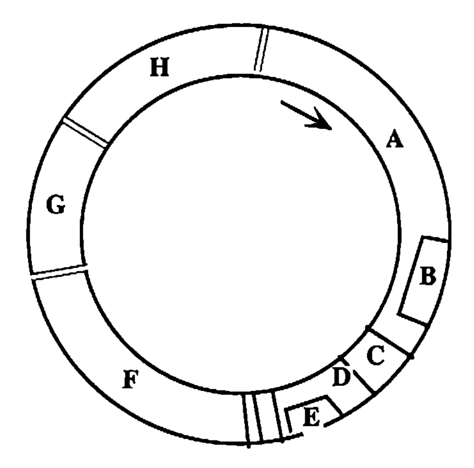
استمرار جين D

: Tyr: Gly: Thr: Leu: Asp: phe

5 - U.U.A.U.G.G.U.A.C.G.C.U.G.G.A.C.U.U.U.G (3')

:Met: Val : Arg: Trp: Thr: Leu استمرار جين E

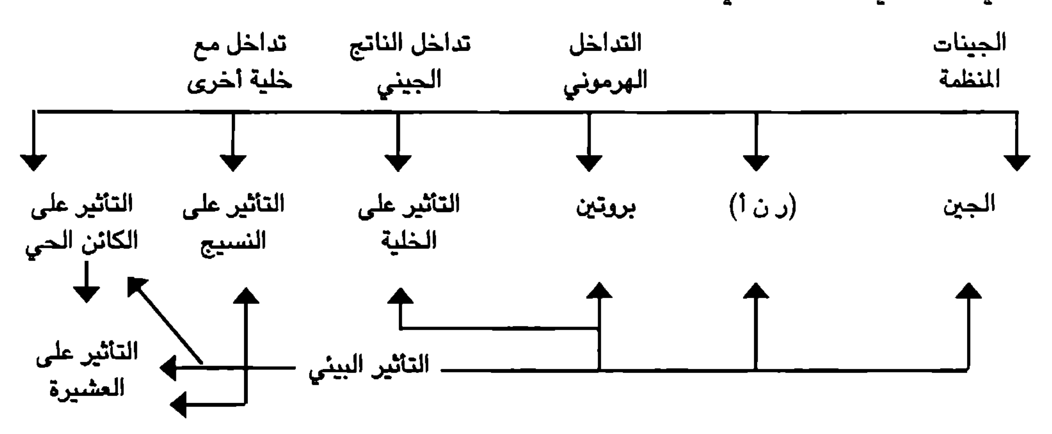
تم اكتشاف جينات متداخلة في أنواع أخرى من العاثيات مثل العاثيات لامبدا و , C4و SV40 ويبدو - حسب أكثر الافتراضات - أن صغر حجم (د ن أ)الفيروس أدى إلى إستعمال اقتصادي محكم لجميع(د ن أ)فيه، تتداخل الجينات سيؤدي إلى إنتاج أحماض أمينية أكثر مما لو كانت الجينات تترتب ترتيباً طولياً.



شكل (10 - 10) : جزء من الجين D المتداخل معه جين E في العاثية X174

التعبير الجيني Gene expression

يمكن تعريف «التعبير الجيني» بأنه «نشاط الجين المؤدي للصفة المظهرية للكائن الحي، إذ تؤثر جينات الكائن الحي عليه بطرق مختلفة، فهي لا تنشط جميعاً في وقت واحد وإنما في أوقات مختلفة، مما يؤدي إلى كون المظهر النهائي للكائن الحي نتيجة فصل عمل جميع جيناته وتداخلاتها مع الظروف البيئية، ويؤثر المظهر النهائي للكائن الحي على مظهر عشيرة ذلك الكائن ونوعه وقدرة نوعه على المنافسة الطبيعية مع أنواع أخرى في بيئة معينة، لذا يمكن تعريف التعبير الجيني - أيضاً - بأنه «تأثير فعل الجين مهما كان بسيطاً على عشيرة الكائن الحي»، كما في الشكل التالي:



يعبر الجين عن نفسه من خلال مشاركته الفعالة في عمليتين مهمتين هما:

1) الاستنساخ الذي يشمل تصنيع جزيئة الحامض النووي الرايبوزي من خلال استخدام أحد شريطي الحامض النووي معدوم الأوكسجين كقالب.

2) الترجمة التي تشمل عملية تصنيع البروتينات من خلال استعمال الحامض النووي الرايبوزي.

تنظيم التعبير الجيني

يتم تنظيم التعبير الجيني على مستويات مختلفة داخل الخلية على مستوى عمليتي الاستنساخ والترجمة، ويتم التنظيم بشكل إنزيمي، من خلال سيطرة نوعين من الإنزيمات على الفعالية الأيضية للخلية:

1) الإنزيمات الأساسية Constitutive enzymes: هي الإنزيمات التي يبقى تركيزها ثابتاً مهما تغيرت ظروف الخلية الأيضية، ومثالها الإنزيمات العاملة في المسار الرئيس.

2) الإنزيمات المستحثة Induced enzymes: هي الإنزيمات التي يتغير تركيزها بتغير النشاط الأيضي للخلية، ومن هذه الإنزيمات إنزيم كالاكتوسايديز B - galacto sidase الذي يساعد على تحلل الأكتوز لإنتاج سكري الكلوكوز والكالاكتوز في بكتيريا القولون.

توجد حوالي خمس نسخ من إنزيم كالاكتوسايديز في بكتيريا القولون. لأن البكتيريا لا تنتج هذا الإنزيم ما دام هناك وفرة من سكر الكلوكوز ولكن في حالة زرع بكتيريا في وسط غذائي غني بالأكتوز فقط، فإن البكتيريا تبدأ بإنتاج الإنزيم خلال دقيقة أو دقيقتين فقط مما يؤدي إلى إنتاج 1000 نسخة من هذا الإنزيم الذي يساعد على تحلل الأكتوز إلى كلوكوز وكالاكتوز اللذين يستعملان كمصدرين لكربون الخلية.

عند نقل خلية البكتيريا وزرعها في وسط غذائي غني بالكلكوكوز، يتوقف إنتاج الإنزيم نهائياً، ولهذا يسمى الإنزيم «إنزيماً مستحثاً» ويسمى الكلوكوز «عامل كبح أو كابح "Repressor".

تستطيع البكتيريا – بصورة عامة – إنتاج أنواع متعددة من الإنزيمات المترادفة مع بعضها أو عدد من البروتينات في حالة وجود عوامل مستحثة، وهذا يفسر قابلية البكتيريا على الحياة والنمو في أوساط غذائية مختلفة.

تستطيع البكتيريا – في الوقت نفسه – كبح وإيقاف نشاط الإنزيماتhgljspe] ، فعمليتا الاستحثاث والكبح عمليتان اقتصاديتان للبكتيريا لتساعد على الحياة بسهولة.

تقوم بكتيريا القولون – مثالاً آخر على الإستحثاث والكبح – بتحليل الملح الأمونيوم في وسطها الغذائي بمساعدة نظام إنزيمي معقد لإنتاج الأحماض الأمينية العشرين، وفي حالة إضافة حامض أميني معين – مثل الكلايسين Glycine – إلى الوسط الغذائي، فإن البكتيريا توقف إنتاج الإنزيمات المساعدة لتكوينه، وتستمر في إنتاج الحوامض الأمينية التسعة عشر الأخرى مما يؤكد دقة النظام.

نظرية الأوبيرون Operon Hypothesis

عمل العالمان الفرنسيان فرانسو جاكوب وجاك موند Francois Jacob & Jacques Monod في مؤسسة باستور في باريس على الأبحاث المتعلقة باستحثاث إنزيم(ب) – كلاكتوسايديز في بكتيريا القولون والتي أدت إلى نظرية الأوبيرون في السيطرة الوراثية على تخليق البروتين حياتياً، والتي تم إثباتها عملياً فيما بعد (شكل 10 - 11).

تتلخص نظرية الأوبيرون في افتراض وجود ثلاثة جينات تركيبية Structural genes تدعى (a, YZ) مسؤولة عن إنتاج إنزيم كالاكتو سايديز وإنزيم كالابيرميس وبروتين(أ)على التوالي، ويحفز سكر اللاكتوز هذه الجينات على العمل لإنتاج هذه البروتينات.

يقوم إنزيم كالاكتوسايديز B - galactosddase بالمساعدة على تحلل اللاكتوز إلى كلوكوز وكالاكتوز، بينما يحفز إنزيم كالابيرميس gala permease (وهو بروتين غشائي) عملية انتقال إنزيم كالاكتوسايديز من الوسط الغذائي الخارجي إلى داخل البكتيريا، ويبقى عمل البروتين(أ)Protien A غامضاً وغير واضح المعالم، وربما يساعد على الاستعمال الأيضي للإنزيمين الأوليين.

افتراض الباحثان وجود موقع رابع على الكروموسوم نفسه يدعى «موقع التثبيط In-hibitory site» ويدعى الجين فيه «الجين المنظم Regulatory gene» ويكون هذا الجين مسؤولاً عن إنتاج «البروتين الكابح Repressor Protien» الذي يقوم بكبح عملية استنساخ الجينات التركيبية ما دام حراً في الخلية، وللبروتين الكابح موقعان، يستطيع أحدهما الاتحاد مع «المحفز Inducer» ويسمى «موقع التحفيز» والآخر الاتحاد مع «الجين البادئ Promotor gene» و عند اتحاد الكابح مع المحفز فإنه يمنح اتحاد الكابح مع «الجين العامل Operator gene"، واتحاد الكابح مع الجين العامل سيؤدي إلى منع اتحاد الكابح مع المحفز أيضاً.

افترض الباحثان وجود موقع جيني خامس هو «موقع السيطرة Control site» يقع بين الجينات التركيبية والجين الكابح، ويحتوي الموقع على جينين منظمين هما «الجين البادىء Pro-notor gene» و «الجين العامل Operator gene»، ويتكون الجين المنشئ من موقعين متميزين، ولكل منهما عمل مميز هما:

1) موقع البروتين المنشط للهدم (موقع كاب)

Catabolite activator protien (CAP site)

2) موقع دخول إنزيم بلمرة (ر ن أ)بوليميريز RNA polymerase entry site

ويسيطر «موقع كاب» على موقع دخول إنزيم بلمرة (ر ن أ)، كما يسيطر «الجين البادئ» على عمل «الجين العامل» (شكل 10 - 12).

يعمل نظام السيطرة الآلية – وحسب نظرية الأوبيرون – التي تم إثباتها في الوقت الحاضر، كما يأتي:

أ. في حالة توفر سكر اللاكتوز في الوسط الغذائي:

1) يتخذ اللاكتوز بالبروتين الكابح في موقع التحفيز مكوناً معه معقد الكابح – المحفز In-ducer - repressor complex، مما يؤدي إلى بقاء موقع الجين العامل مفتوحاً، وإلى زيادة تركيز AMP الدائري cyclic AMP في الخلية البكتيرية، وهذا سيؤدي إلى اتحاد AMP الدائري مع بروتين «كاب CAP» وتكوين معقد كاب – AMP الذي يرتبط مع موقع كاب في الجين البادئ.

اللاكتوز (المحفز) + الكابح ⟵ معقد الكابح – المحفز

كاب cAMP + CAP ⟵(معقد الكابح – المحفز) معقد الكاب – cAMP

2) يتحد إنزيم بملرة(ر ن أ)(بوليميريز) بموقع دخوله على الجين البادئ، ثم ينطلق إنزيم البلمرة عبر «الجين العامل Operator gene» ويبدأ عملية استنساخ الحامض الرسول للجينات التركيبية الثالثة (a, Y & Z).

3) يتم إنتاج الإنزيمات الثلاثة اللازمة لتحليل اللاكتوز إلى كلوكوز وكالاكتوز بالحامض الرسول المتكون.

ب. في حالة توفر السكر الكلوكوز في الوسط الغذائي:

1) ينخفض تركيز المحفز «سكر اللاكتوز مثلاً» في خلية البكتيريا مما يؤدي إلى انفصال وتحلل معقد الكابح – المحفز، ولهذا يتحد الجين الكابح مرة أخرى بموقعه على الجين العامل مكوناً معقد الكابح – العامل.

معقد الكابح – المحفز ---⟵ الكابح + المحفز

الكابح + الجين العامل ---⟵ معقد الكابح – العامل

2) يؤدي تركيز الكلوكوز المرتفع في الخلية إلى انخفاض تركيز AMP الدائري إلى درجة كبيرة، مما يؤدي إلى تحلل معقد كاب – cAMP، وهذا يؤدي إلى انفصال بروتين كاب وإنزيم بلمرة (ر ن أ)عن موقعيها في «الجين البادئ».

3) يؤدي انفصال إنزيم بلمرة (ر ن أ)عن موقعه، ووجود الجين الكابح في موقعه إلى كبح عمل الجينات التركيبية الثلاثة، وتوقف إنتاج الإنزيمات المساعدة على تحلل اللاكتوز من خلال توقف استنساخ الحامض الرسول.

جـ. في حالة توفر اللاكتوز والكلوكوز في الوسط الغذائي:

تستعمل الخلية سكر الكلوكوز فقط دون الاعتناء بوجود سكر اللاكتوز – الذي يتم خزنه أحياناً – وتستطيع الخلية تمييز وجود الكلوكوز فيها من خلال عدد من إنزيمات السيطرة، وأهمها إنزيمات الأدنيلات Adenylate cyclase التي تحلل ATP إلى cAMP مولدة طاقة

للخلية، ففي حالة انخفاض تركيز سكر الكلوكوز، تعمل هذه الإنزيمات على تحلل ATP إلى cAMP الذي يتحد بدوره مع «البروتين المنشط الهدمي» أو بروتين كاب الذي سيتصل عندئذ بموقعه في الجين البادئ.

تقوم إنزيمات phosphodiesterase بتحليل جزيئات cAMP في حالة ارتفاع تركيز سكر الكلوكوز في الخلية مما يؤدي إلى تحلل معقد كاب – cAMP.

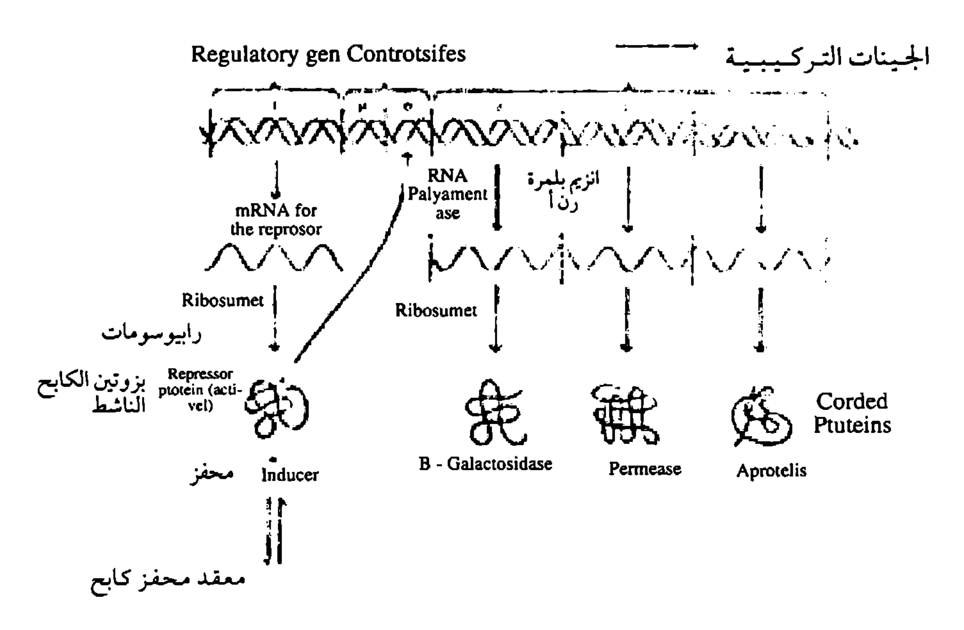
تركيب الأوبيرون:

تم إطلاق اسم «أوبيرون Operon» على الجينات الأربعة التي تكون «الجينات التركيبية الثلاثة» و «الجين العامل» في بداية الأمر، والذي يسمى الآن «أوبيرون لاك lac operon» نظراً لاكتشاف العديد من الأوبيرنات التي تقوم بأعمال مشابهة لذلك، منها – على سبيل المثال – أوبيرون هس his operon المسؤول عن تخليق الهستدين histidine الذي يقوم بإنتاج 9 إنزيمات، وأوبيرون أرا ara Operon المسؤول عن نقل واستعمال أرابينوس arabinose ويقوم بإنتاج 4 إنزيمات.

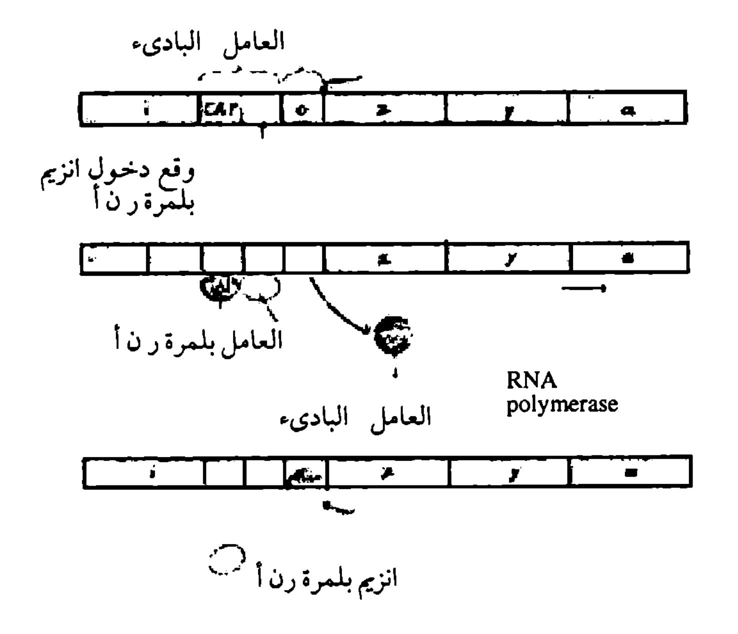
تمت معرفة التركيب الكامل المعظم الجينات المشاركة في الأوبيرنات، ومعظمها جينات متداخلة، فمثلاً يتكتون الجين البادئ في أوبيرون لاك من 85 قاعدة نتروجينية، منها نحو 43 - 38 في موقع كاب، ونحو 40 - 48 في موقع دخول إنزيم البلمرة (بوليمريز)، بينما يتكون الجين العامل من نحو 28 - 35 قاعدة نتروجينية، ويبلغ الوزن الجزيئي للجين الكابح نحو 150000، ولا تحوي الخلية أكثر من عشر نسخ منه – في أكثر تقدير.

ملخص لنظرية الأوبيرون

يتم تحفيز أي إنزيم وكبحه – حسب النظرية – من خلال سيطرة الجين العامل المجاور للجينات التركيبية المكونة للإنزيم ويتم إغلاق الجين العامل في حالة كبح الإنزيمية، من خلال اتحاد الجين العامل مع الكابح لتكوين معقد، ويتم فتح الجين العامل في حالة الاستحثاث الإنزيمي من خلال اتحاد المادة المستحثة مع الكابح لتكوين معقد،



شكل (10 - 11) : مخطط لأوبيرون لاك



شكل (10 - 12) : مناطق السيطرة على أوبيرون لاك.

وتتم السيطرة على إنتاج الكابح من خلال «الجين المنظم» الذي يكون أو قد لا يكون مجاوراً للأوبيرون (الموكن من الجين العامل والجينات التركيبية)، وتوجد الأوبيرنات في معظم الخلايا الحية بشكل «شبكة أوبيرنية Operon network» بحيث يعمل الناتج لجين تركيبي في أحد الأوبيرنات مادة كابحة أو مستحثة لأوبيرون آخر.

مراجع الفصل العاشر

Alison, D. et al. Cell 34 (1983) 655.

Brimacombe, R. et al, Amm Rev. Biochem., 47 (1978) 217.

Busby, S. and Reeder, R. H., Cell, 34 (1983) 989.

Dean, D. and Nomura. M., Cell 34 (1983) 1002.

Engelke, A.M. et al, Cell, 19 (1980) 717.

Ginsberg, A. M. et al, Cell, 39 (1984) 497.

Kozak, M., Cell 44 (1986) 283.

Nishikure, K. and De Robertis, E. M., Mol. Biol., 145 (1981) 405.

Nomura, M., Science, Sci. Amer., 250., (1986) 102.

Ochoa, S., Eur. J. Cell Biol., 26 (1981) 212.

Prince, J.B. et al, Trends Biochen Sci., 8 (1983) 359.

Rosenberg, U.B. et al, Nature, 319 (1986) 339.

Sakonju,S.and Brown.D.D., Cell.31 (1982) 395.

Shine, J. and Dalgrano, L., Proc. Natl. Acad. Sci., 71 (1974) 1342.

الفصل الحادي عشر

الطفرات الوراثية وعمليات الإصلاح
Genetic Mutation & Repair

- مقدمة تاريخية.
- الأساس الجزيئي للطفرة.
- أسباب حدوث الطفرة الوراثية.
- الإشعاع.
- أشباه القواعد.
- المطفرات الكيمياوية.
- التأثيرات البيئية.
- أنواع الطفرات.
- الطفرات الكروموسومية.
- الطفرات النقطية.
- الطفرات حسب المنشأ.
- الطفرات المؤثرة على الطراز المظهري.
- الطفرات حسب الاتجاه.
- الطفرات حسب نوع الخلية.
- الجينات القابلة للتطفير.
- إصلاح الطفرة الوراثية.
- التنشيط الضوئي.
- الإصلاح عن طريق القص.
- الإصلاح بعد التضاعف.
- الاتحاد الجديد.

الطفرات الوراثية وعمليات الإصلاح

Genetic Mutation & Repair

مقدمة تاريخية

شاهد الإنسان حدوث الطفرات الوراثية في الكثير من الكائنات الحية واستفاد منها أحياناً دون معرفة ماهيتها أو أسبابها، فمشاهدة مزارع أمريكي عام1791 -مثلاً- لقصر واعوجاج أرجل أحد الحملان، وعدم استطاعة ذلك الحمل القفز عبر الأسيجة أو الركض بسرعة مما أدى إلى زيادة واضحة في وزن وصوف ذلك الحمل، دفعه إلى استخدام ذلك الحمل -عندما أصبح كبشاً- لتوليد سلالة من الأغنام قصيرة الأرجل تمتاز بكثرة لحومها وغزارة صوفها، ولكن ليس جميع الطفرات المكتشفة مفيدة للإنسان كهذه الطفرة. بل إن بعضها يسبب إنتاج حيوانات أو نباتات ذات أمراض وراثية مستعصية مما يستوجب القضاء عليها منعاً لانتقال الأمراض منها إلى الأجيال التالية، ولكن الاهتمام العلمي الحقيقي بالطفرات، بدأ عندما أعلن العالم الهولندي «هو جوديفريز» أحد مكتشفي نظرية مندل في عام 1901، إن مشاهداته وتجاربه على النبات أثبتت وقوع التطور Evolution` من خلال تغيرات مفاجئة في وراثة الكائن الحي، أطلق عليها اسم «طفرات Mutations من الفعل اللاتيني «يتغير mutare»، ورغم اكتشاف علماء الوراثة -فيما بعد- أن معظم طفرات «هوجوديفريز» نتيجة ظاهرة «العبور Crossing over» بين الكروموسومات التي لم يكن يعرف عنها شيئاً-، كما إن التطور لا يحدث نتيجة الطفرات فقط، وإنما تعتبر الطفرات إحدى العوامل المساعدة لحدوث التطور.و لكن المهم -رغم كل هذا- أن «هوجوديفريز» أدرك أهمية الطفرات. التي يمكن تعريفها وحسب المفهوم الحالي للوراثة بأنها:«تغيرات مفاجئة في التركيب الكيمياوي للمادة الوراثية، سواء كانت (د ن أ)أو(ر ن أ). ويحدث التغير نتيجة تغير في كمية المادة الوراثية - من خلال زيادة أو نقصان عدد الكروموسومات - أو من خلال نوعية المادة الوراثية - من خلال تغير طبيعة الجين-، والتغيرات قد تكون مؤقتة أو دائمية».

الأساس الجزيئي للطفرة

مع ثبات نموذج اللولب الحلزوني للحامض النووي معدوم الأوكسجين « د ن أ» أمام التحديات، واكتشاف كيفية تضاعف الحامض، فقد أصبح من الواضح أن أي تغير مفاجئ أو «طفرة» يحدث في أثناء عملية تكوين أو تضاعف (د ن أ)يجب أن يصحح قبل أن تتفاقم الاضرار التي يمكن أن تحدث لـ (د ن أ) بصورة خاصة، وللخلية بصورة عامة، وإذا استطاعت الخلية تصحيح الخطأ - الذي هو عبارة عن خرق لقاعدة اتصال القواعد النتروجينية ببعضها - بسرعة. فإن الخلية ستمارس حياتها الطبيعية، ولكن إذا تأخر إصلاح الطفرة إلى ما بعد تضاعف الحامض النووي، فان عملية الإصلاح قد تتضمن تكوين «تراكيب جديدة Recombinations»، وأصبح من الواضح أن تغيير التسلسل النيوكليوتايدي بسبب «الطفرة» سيؤدي إلى تغير في عمل الجين، ثم على الطرازين المظهري والوراثي للكائن الحي.

أسباب حدوث الطفرة الوراثية

تحدث الطفرة الوراثية عند تعرض الكائن الحي لعدد من المطفرات Mutagens مثل:

1) الاشعاع.

2) اشباه القواعد.

3) المطفرات الكيمياوية.

4) المضادات الحيوية واشباهها.

5) التأثيرات البيئية.

1) الإشعاع Radiation

لاحظ هرمان موللر Herman Muller عام 1927 أن معدل الطفرات في ذبابة الفاكهة يزداد بعد تعريض الحيامن إلى الأشعة السينية «أشعة أكس X-rays»، وأثبتت التجارب التي تلت تجارب موللر أن تعرض الكائن الحي للاشعاع يسبب أضراراً كبيرة له، سواء كان ذلك الإشعاع «الكترومغناطيسياً Electromagnetic radiation» -مثل الأشعة السينية واشعة كاما والأشعة فوق البنفسجية -، أو إشعاعاً مكوناً من جزيئات الذرة الثانوية وناتجاً من

عناصر مشعة كالراديوم واليورانيوم، أو إشعاعاً كإشعاعات ألفا أو بيتا الناتجة من انفجار القنابل الذرية أو الهيدروجينية-، وتحدث الطفرة من خلال اصطدام جزيئات الإشعاع بقوة مع جزيئات النيوكليوتايدات مما يؤدي إلى زحزحتها من مكانها وإحداث تغير فيها، وقد اكتشف علماء الوراثة بين العامين 1950-1956، أن جزيئات الإشعاع تحدث طفرات غير ملموسة ظاهرياً أو وراثياً، ولكن تحدث «ظاهرة تجمع accumulation» لهذه الطفرات إلى أن يصبح تأثيرها واضحاً ظاهرياً ووراثياً، لذا يجب تجنب التعرض إلى الإشعاع -مهما كانت كميته، ويمكن تلخيص خطر التأثير الإشعاعي كما يأتي:

1) تسبب الجرعات الخفيفة من الإشعاع طفرات نقطية من الخلايا الجنسية (التي تنتقل إلى الأجيال التالية مثل عيون ذابة الفاكهة البيضاء)، أو في الخلايا الجسمية (التي لا تنتقل إلى الأجيال التالية مثل اختفاء لون أوراق تويج الأزهار).

2) يحدث العقم (بصورة مؤقتة أو دائمية) عند زيادة الجرعات الإشعاعية. نتيجة تشوه أشكال الحيامن أو البيوض.

3) يصاب الجسم بالكثير من الأمراض خاصة السرطانية منها بسبب زيادة الجرعات الإشعاعية، كما يتساقط الشعر بصورة عامة.

4) يحدث الموت عند تعرض الجسم لكمية كبيرة من الإشعاع.

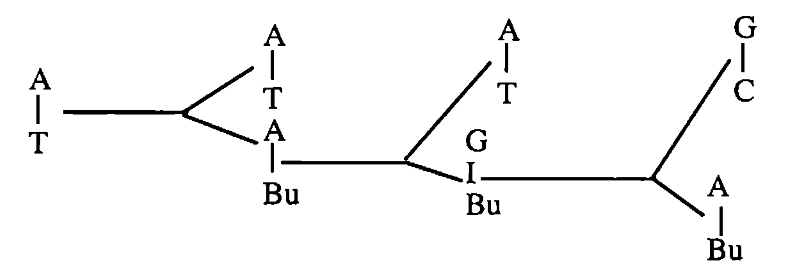
5) تتأثر الأنسجة البادئة في النمو أكثر من غيرها بالإشعاع، لهذا يكون تأثر الأطفال بالإشعاع اقوى من تأثر البالغين.

6) هناك علاقة طردية بين كمية الجرعة الإشعاعية وقوة الطفرة الوراثية، فضلاً عن تجمع التأثير الإشعاعي تدريجياً في الجسم الذي لا يمكن إزالته، لهذا فالتعرض إلى جرعة كبيرة يؤدي إلى الموت المباشر، وتقسيم هذه الجرعة إلى ألف جرعة صغيرة يتم إعطاؤها للفرد خلال عشر سنوات ستؤدي إلى الموت أيضاً، فضلاً عن تعرض الفرد للأمراض خلال تلك الفترة.

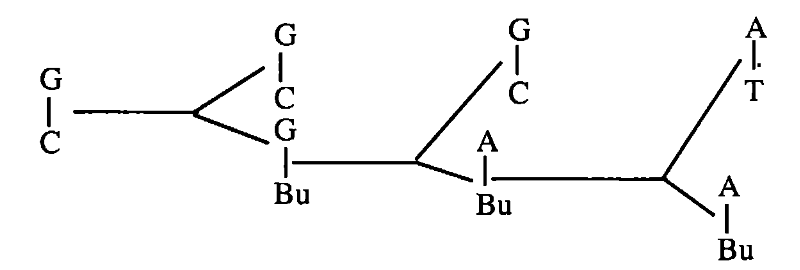
7) الإشعاع مضر للكائن الحي دائماً، لذا يجب الحذر عند التعامل مع المواد الإشعاعية المختبرية دائماً.

2) اشباه القواعد Base Analogues

هي مركبات يشبه تركيبها الجزيئي تركيب القواعد النتروجينية مما يجعلها قادرة على أن تحل محلها في أثناء تضاعف (دن أ)، ومنها 5 - برومو يوراسيل Bromouracil–5 (BU) (شكل (11-1) الذي يشابه الثايمين (وشكله الانولي enol form) يتحد من الكوانين، ويتحد شكله الكيتوني keto form مع الأدنين، فيحل التسلسل G-C بدلاً من A-T عند تضاعف(د ن أ)عند وجود BU في الشكل الكيتوني.



وفي حالة وجود BU في الشكل الأنولي، فإنه يحل محل السايتوسين، ويغير التسلسل G.C إلى A.T.



وهناك أشباه قواعد أخرى مثل 2- أمينوبيورين Aminopurine (AP)–2 (شكل 1-11) الذي يتحد مع الثايمين ليغير التسلسل A.T إلى G.C. ويتحد مع السايتوسين ليغير التسلسل G.C إلى A.T.

5- Bromouracil　　　　2- Aminopurine

شكل (1-11)

3) المطفرات الكيمياوية Chemical Mutagens

هناك عدد من المطفرات الكيمياوية التي تقوم بتغيير التركيب الكيماوي للنيوكليوتايدات بحيث تعمل بصورة مستقلة في أثناء عملية تضاعف اللولب الحلزوني، منها العناصر المشعة كالراديوم واليورانيوم – التي وردت في موضوع الإشعاع من هذا الفصل –ومركبات أخرى مثل:

أ) هايدروكسي امين Hydroxyamine (HA)

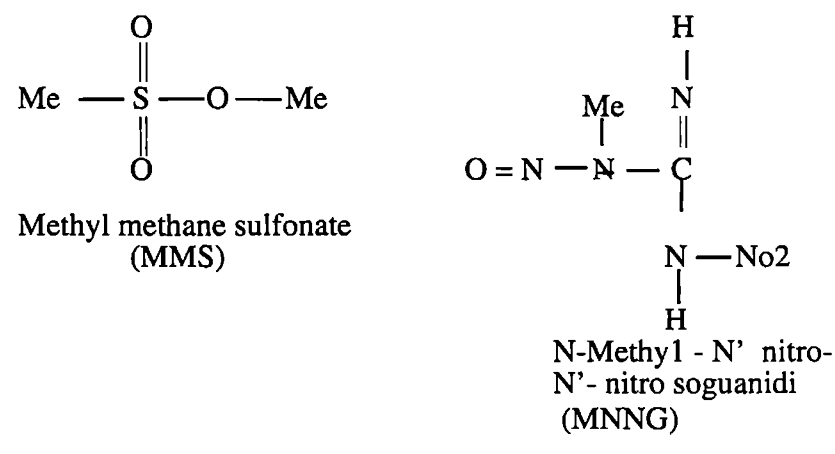
يعد عامل مختزل يشترك في الكثير من التفاعلات داخل الخلية مكونا مركبات أهمها بيروكسيد الهيدروجين، ويؤثر –أيضاً– بصورة خاصة على السايتوسين ويحور تركيبه بحيث يجعله قادراً على الاتحاد مع الكوانين أو الأدنين.

ب) حامض النتروز Nitrous Acid (AN)

يقوم حامض النتروز HNO_3 بإزالة مجموعة الأمين NH_2 – مستبدلاً إياها بمجموعة الكيتو O. مما يحول الأدنين إلى هايبوزانثين (Hypoxanthine HX) المشابه للكوانين، مما سيؤدي إلى اتحاده بسهولة مع السايتوسين، مما يؤدي إلى تحول A.T إلى G.C، كما يحول حامض النتروز السايتوسين إلى يوراسيل Uracilمما يؤدي إلى تحول GC إلى A.T. وأحياناً يقوم حامض النتروز بتحويل الأدنين إلى زانثين Xanthine الذي لا يستطيع الاتحاد مع أية قاعدة نتروجينية مما يؤدي إلى حدوث طفرة مميتة للكائن الحي، كما إن باستطاعة حامض النتروز حذف عدد من القواعد النتروجية من السلسلة.

ج) العوامل القاعدية Alkylating Agents

هناك العديد من العوامل القاعدية المحفزة للطفرات الوراثية ومعظمها يتفاعل مع القواعد البيورنية، خاصة القاعدة النتروجينية «كوانين Guanine»، مما يجعل هذه القواعد غير ثابتة بحيث تسهل عملية انفصالها عن سلسلة الحامض النووي النيوكليوتايدية. وهذا يؤدي إلى تكون فراغ في السلسلة مما يؤدي إلى سهولة تفكك الحامض النووي، أو قد يتم ملئ الفراغ بقواعد نتروجينية غير مناسبة، ولهذه الأسباب، فرغم كون العوامل القاعدية غير سامة، إلا أنها من المواد المحضرة والمسببة لأمراض السرطان وتدعى «عوامل سرطانية Carcinogens»، وتكمن خطورة هذه العوامل في استعمال معظمها في الزراعة والصناعة مثل مبيدات الحشرات والمواد الحافظة للأطعمة المعلبة Food additives والأسمدة وغيرها من المواد التي لا يمكن اكتشاف أمرها إلا بعد فوات الأوان، وقد تم استعمال أول عامل قاعدي في التجارب الوراثية عام 1943، وهو غاز الخردل mustard gas. الذي استعمل كأول غاز سام عام 1915 في أثناء الحرب العالمية الأولى. حيث منع الانقسام الاختزالي meiosis، ويلي ذلك استعمال عوامل أخرى منها EES (سلفونات الإيثان الأثيلية Ethyl ethane sulfonate) و EMS (سلفونات الميثان الأثيلية Methyl methane sulfonate) وكلاهما يحول G.C إلى A.T و MNNG الذي يقوم بحذف عدد من القواعد النتروجينية، فضلاً عن كونه عاملاً سرطانياً مؤثراً (شكل 11-2).



شكل (11-2): العوامل القاعدية

د) الأصباغ Dyes

تعد مركبات «الأكريدين Acridines» مثل «بروفلافين Proflvain» و«بروميد الاثيدين Ethidium Bromide أولى المركبات التي تم اكتشافها لاستحثاث إزاحة شريطي (د ن أ)عن بعضهما، حيث تقوم هذه المركبات المسطحة بالزحف بين شريطي اللولب الحلزوني الدائري المغلق في حالة وجود «قطع nick» فيه، وإبعاد الشريطين عن بعضهما مما يؤدي إلى حدوث ارتخاء في التلافيف المعقدة قليلاً، وبهذه الطريقة يمكن فصل جزيئات (د ن أ) المغلقة الدائرة عن جزيئات(د ن أ) المفتوحة الدائرية – في التجارب الوراثية. وذلك عن طريق استعمال جهاز النبذ المركزي، فتترسب الجزيئات المغلقة قبل ترسب الجزيئات المفتوحة الأقل كثافة، كما أن وجود المركبات الأكريندية داخل اللولب الحلزوني وارتباطها بالقواعد النتروجينية المتصلة فيه. سيؤدي إلى حدوث عمليات «عبور» خاطئة، مما يؤدي إلى تكوين لولبين حلزونين غير متساويين في الحجم بعد حدوث عملية التضاعف (شكل 11-3).

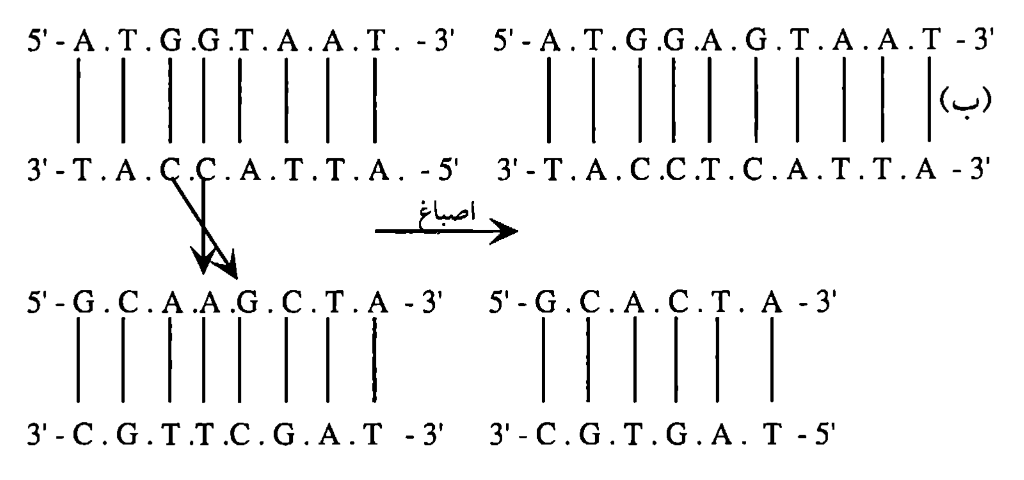
(أ)

H N H N H

Proflavine بروفـــالفين

NH_2 $N-C_2H_5$ H_2N

Ethidium Bromide بروميـــد الاثيـــدين



شكل (3-11): أ – التراكيب الكيماوية لبعض الأصباغ

ب- حدوث عبور خاطىء بين شريطي (د ن أ)بسبب وجود بعض الأصباغ ينتج عنه طول أحد الشريطين وقصر الآخر

4) المضادات الحيوية واشباهها Antibiotiecs and Allied Agents

تقوم المضادات الحيوية لا سيما المضادة منها للأمراض السرطانية بإحداث طفرات في الخلايا السرطانية لمنعها من التكاثر، فمثلاً يمنع المضاد الحيوي «أكتينومايسين د Actinomycin D » تكون إنزيمات البلمرة والإنزيمات المكونة لجزيئة (ر ن أ) RNA من خلال تكوينه مركب معقد مع(د ن أ)DNA، بينما يمنع «ميتومايسين س Mitomycin C» د ن أ البكتريا المعدية من الاتحاد مع (د ن أ)الخلايا الحقيقية من خلال تكوين مركبات معقدة معه، بينما يمنع «حامض النالدكس nalidix acid» تكوين الإنزيمات الدائرية "DNA gyrases" في البكتريا، ويمنع «ستربتومايسين Streptomycin» تكون بروتين الخلايا الابتدائية من خلال منع ترجمة الشفرة الثلاثية الموجودة على (ر ن أ) الرسول mRNA، ويمنع «تتراسايكلين Tetracycline» تكون البروتين من خلال اتحاده مع الرايبوسومات في منطقة T site مما يؤدي إلى توقف حركة (ر ن أ)الناقل tRNA

5) التاثيرات البيئية Ecological Effects

تلعب تأثيرات البيئة كتغير درجة الحرارة والضغط الجوي والأس الهيدروجيني pH والوسط الغذائي –دوراً مهماً في إحداث الطفرات الوراثية لا سيما التلقائية منها.

انواع الطفرات

يمكن تقسيم الطفرات إلى أنواع متعددة منها:

1) الطفرات الكروموسومية ويمكن تقسيمها إلى:

أ) الطفرات المسببة للتضاعفات الكروموسومية:

يحدث التغير في عدد الكروموسومات من خلال إضافة زوج كروموسومي أو أكثر إلى المجموعة الكروموسومية، لكي تصبح 3x أو 4x أو أكثر، وتعاني كروموسومات الحيوانات المتضاعفة كروموسومياً مشكلات عديدة، منها صعوبة عملية «العبور» في أثناء الانقسام الاختزالي، وتكون أجيال جديدة حاملة للكثير من الأمراض الوراثية، فضلاً عن قلة خصوبة هذه الحيوانات. ما عدا الحيوانات التي تتكاثر بطرق لا جنسية، وهي عديمة الأهمية اقتصادياً، وعلى العكس من ذلك، فمعظم النباتات الاقتصادية في العالم، والتي تتكاثر لا جنسياً عن طريق التقليم والعقل وغيرها، تحوي خلاياها ضعف أو ضعفا العدد الكروموسومي الذي كان لآبائها، وتمتاز هذه الخلايا بكبر حجمها مما يؤدي إلى زيادة حجم الأزهار والأثمار جداً لعدم احتوائها على أعداد متساوية من الكروموسومات، ويعد صنف القمح «تراي تكم Triticum» الحامل 4X أو 6X من أفضل الأمثلة على ذلك.

يستخدم الكولجسين ($C_{22}H_{22}O_6$) n Colchicine) بتركيز 1-3 بالألف –حسب نوع النبات– لإحداث التضاعف الكروموسومي في النباتات من خلال غمر البذور مدة يومين أو ثالثة في محلوله بعد تكون أول ورقتين فلقتين، أو غمر البادرات أو القمم النامية للنبات البالغ بين 6-9 ساعات يومياً مدة ثلاثة أيام مما يؤدي إلى منع تكون المغزل وبقاء الكروموسومات في مركز الخلية.

ب) الطفرات المسببة لإعادة التنظيم الكروموسومي:

تم اكتشاف ظاهرة «إعادة التنظيم Rearrangements» في الكثير من الكروموسومات، لا سيما كروموسومات البكتريا والفطريات وذباب الفاكهة، وهناك أربعة أنواع من إعادة التنظيم (شكل 4-11) هي:

1) الحذف Deletion or Deficiency

يتم فقدان قطعة من الكروموسوم، وإذا كانت القطعة كبيرة الحجم، فإن «الحذف» سيكون مميتاً.

2) التكرار Duplication

يتم تكرار قطعة من الكروموسوم مرتين، ومثال معروف عن هذه الحالة هو تكرار حزمة واحدة من كروموسوم X مرتين في ذبابة الفاكهة، مما جعل العين الطبيعية تتحول إلى عين ذات شق طولي ""Bar-Eye".

3) الارتداد (الانقلاب) Inversion

يتم التواء وانقلاب قطعة من الكروموسوم بالنسبة لبقية أجزاء الكروموسوم بمقدار 180° مما يؤدي إلى قلب reverse ترتيب الجينات على الكروموسوم، مما يؤدي إلى منع «العبور» في أثناء الانقسام الاختزالي، وتكون «الكايازمات chiasma» التي تحوي «سنترومیرين» أو لا تحوي أي «سنترومير». وتكون جميع الكميتات المتكونة عقيمة.

4) الانتقال المتبادل Reciprocal Translocation

يحدث «الانتقال المتبادل» عند اتصال قطعة كروموسوم بقطعة كروموسومية غير متماثلة معها، مما يؤدي إلى تقاطع أربعة كروموسومات (اثنان طبيعيان متماثلان واثنان غير طبيعيين غير متماثلين» في نقطة ارتباط واحدة في أثناء الانقسام الاختزالي، والكميتات الناتجة تحوي كروموسومين طبيعيين «كميت فعال جنسياً»، أو كروموسومين حدث فيها الانتقال المتبادل «كميت عقيم».

شكل (4-11) أنواع من إعادة التنظيم في الكروموسومات

الكروموسومات الطبيعية	الازدواج في البيضة الهجينة	التزاوج بين كروموسومات الغدة اللعابية في ذبابة الفاكهة
(أ) deficiency الحذف a b c d e f g h a b c e f g h	d e b c f g h b c f g h	
(ب) duplication التكرار a b c d e f g h a b ed edc f g h	a b c d e f g h a b c d e d e d e f g h	
(ج) isversion الارتداد a b c d e f g h a bf e d c g h	d e c f a b g h	
(د) rcciproal الانفصال المتبادل translacotion a h 1 7 a 7 1 h	7 o 1 h	

2) الطفرات الجينية (النقطية) Genetic or point mutations

يمكن تعريف الطفرة الجينية أو النقطية Point mutation، وهو الاسم الغالب عليها، بأنها: «الطفرة التي تؤثر على نيوكليوتايد واحد أو عدد من النيوكليوتايدات ضمن الجين الواحد، ويمكن حصول الارتداد reversion فيها»، ويمكن تقسيم الطفرات النقطية (شكل 5-11):

أ) طفرات استبدال القاعدة Base-substituion mutation، وتقسم إلى:

1) طفرات انتقالية Transition mutations إذ يتم استبدال قاعدة نتروجينية بيورنية أو بيرميدنية بأخرى مشابهة لها، مما يجعل عدد القواعد ونسبتها ثابتاً داخل الجين.

2) طفرات استبدال عكسية Transversion mutation

إذ يتم استبدال قاعدة بيورنية بأخرى بيرميدنية أو بالعكس، مما يؤدي إلى اختلال النسبة القاعدية داخل الجين.

ب) طفرات انحرافية Frameshift mutations، وتقسم إلى:

1) طفرات استقطاع Deletion mutations

إذ يتم استقطاع جزء من الجين، من خلال حذف أو استقطاع نيوكليوتايد واحد أو أكثر منه.

2) طفرات ادماج Insertion mutations

يتم إضافة نيوكليوتايد واحد أو أكثر إلى الجين.

كما يمكن تقسيم الطفرات النقطية إلى:

1) طفرات صائبة (معقولة) Samesense mutations

يتم إبدال قاعدة نتروجينية -في هذه الطفرة- بقاعدة مشابهة لها ضمن الشفرة الوراثية، فمثلاً الشفرة الوراثية للهستدين Hislidine قد تكون (CAC أو CAU)، فإذا حدثت طفرة، وتم إبدال القاعدة الثالثة «يوراسيل» بـ «سايتوسين» أو بالعكس، فإن تكوين الحامض الأميني سيستمر، ولن يتأثر الكائن الحي بهذه الطفرة.

2) طفرات خاطئة Missense Mutations

يتم استبدال قاعدة نتروجينية -في هذه الطفرة- بقاعدة مغايرة لها في الشفرة الوراثية، فإذا حدثت طفرة، وتم إبدال القاعدة الأولى من شفرة «الهستدين» الثلاثية بـ «أدنين» فان الشفرة ستتحول من (CAC أو CAU) إلى (AAC أو AAU) وهي شفرة تكوين الحامض الأميني «إسباراجين Asparagine» مما يؤدي إلى حدوث طفرة واضحة المعالم.

3) طفرات عديمة المعنى Nosene Mutations

يتم استبدال قاعدة نتروجينية - في هذه الطفرة- بقاعدة مغايرة لها مما يؤدي إلى تكون شفرة وراثية عديمة المعنى، وتوقف صنع البروتين نهائياً، وحدوث طفرة واضحة المعالم، فعند تغير القاعدة الثالثة «السايتوسين» في شفرة الحامض الأميني «تايروسين Tyrosine» الثلاثية (UAC) إلى «أدنين» فتصبح الشفرة ((UAA عديمة المعنى ويتوقف صنع البروتين نهائياً.

يجب ملاحظة أن الطفرات الانحرافية Frameshift mutations تؤدي بالنتيجة إلى احداث طفرات خاطئة أو عديمة المعنى.

3) الطفرات حسب المنشا Mutations according to Origin

أ) الطفرات التلقائية Spontaneous mutations

هي الطفرات التي تحدث طبيعياً خلال فترة حياة الكائن الحي، ولأسباب غير معروفة غالباً، وتسمى هذه الطفرات أحياناً «طفرات المصدر Background mutations»، ومعدل الطفرات الوراثية يختلف من جين لآخر، ويختلف معدل الطفرات الأمامية Forward mutations (الطفرات التي تحول النوع البري إلى النوع الطافر) عن معدل الطفرات الرجعية Backward mutations (الطفرات التي تحول النوع الطافر إلى النوع البري)، وفي حالة تساوي المعدلين، فإن الكائن الحي يكون في حالة توازن.

ب) الطفرات المسيطر عليها جينياً Genetic control mutations

تعمل جينات خاصة تدعى «الجينات المطفرة Mutator genes» على السيطرة على عمل جين واحد أو عدد من الجينات تقع على الكروموسوم نفسه أو على كروموسومات مختلفة، فمثلاً جين Dt على الكروموسوم التاسع في نبات الذرة الصفراء يحول الأليل المتنحي a الواقع على الكروموسوم الثالث، والمسؤول عن عدم تكوين لون الأوراق إلى الأليل السائد A المسؤول عن تلوين أوراق النبات.

ج) الطفرات المستحثة Induced mutations

هي الطفرات التي يمكن استحثاثها - أو التعجيل بتكوينها- نتيجة تعريض الكائن الحي

إلى مواد مطفرة مثل الكيمياويات والعناصر المشعة و المضادات الحيوية وغيرها، وقد اعتقد علماء الوراثة -في البداية- بإمكانية تطفير جينات معينة بصورة مسيطرة عليها لإنتاج حيوانات ونباتات مفيدة للبشر، ولكن هذا الأمل أصبح بعيد المنال بعد اكتشافهم أن الطفرات المستحثة كالطفرات التلقائية هي طفرات عشوائية، كما إن التركيب الكيمياوي لجميع الجينات متشابهة مما يجعل من المستحيل حصر عملية التطفير في جين معين بالذات.

4) الطفرات المؤثرة على الطراز المظهري Mutation effects phenotype

يمكن تقسيمها إلى:

أ) طفرات ظاهرة مرئية تحدث نتيجة حدوث طفرات في الأليلات السائدة، ولا يمكن رؤية الطفرات الحادثة في الأليلات المتنحية - إلا إذا كان الكائن الحي يحمل أليلات متنحية نقية، أو أليلات متنحية مرتبطة بالجنس.

ب) طفرات ظاهرة مرئية في حالة وجود أليل ظافر أو عدد من الأليلات الطافرة في حالة «تفوق Epistasis».

ج) طفرات غير ظاهرة على الكائن الحي إلا في حالات معينة، كتغير ظروف البيئة مثل الحرارة والضغط والرطوبة وغيرها.

د) طفرات مؤثرة على حيوية الكائن الحي: وتقسم إلى:

1) طفرات مميتة.

2) طفرات مميتة مشروطة بمؤثرات البيئة.

3) طفرات ذات نفاذية غير كاملة.

5) الظفرات حسب الاتجاه Mutation according to Direction

يمكن تقسيم هذه الطفرات إلى:

أ) طفرات أمامية Forward mutation

يتم خلالها تغير الكائن الحي ذي الطراز المظهري البري إلى كائن حي ذي طراز مظهري ظافر.

ب) طفرات رجعية Backward mutation

تسمى أيضاً «طفرات مرتدة أو عكسية Reverse mutations» ويتم خلالها تغير الطراز المظهري الطافر للكائن الحي إلى طراز بري، ويمكن حصول الارتداد reversion واستعادة الطراز المظهري البري عن طريقين:

1) حدوث طفرة رجعية في الجين نفسه الذي حدثت فيه الطفرة الأمامية، بالموقع نفسه (A_____G______A).

2) حدوث طفرة رجعية في جين آخر في الكائن الحي نفسه بحيث تعوض هذه الطفرة عن الطفرة الاولى، وبمعنى آخر، يشابه تركيب الجين الثاني الطافر تركيب الجين الاول قبل الطفرة الأمامية، ويشابه تركيب الجين الأول الطافر تركيب الجين الثاني قبل الطفرة الأمامية، ويسمى هذا النوع من الطفرات «الطفرات المعطلة أو الكابتة Suppressor mutations» ويمكن تعريفها بأنها:

«طفرة وراثية تعمل بصورة جزئية أو كلية على إعادة التأثير الجيني لأحد الجينات الذي اختفى نتيجة إحدى الطفرات، على أن يكون موقع هذه الطفرة مختلفاً عن موقع الطفرة الأولى».

وتكون الطفرات المعطلة على نوعين:

أ) طفرات معطلة ضمنية (داخلية Intragenic suppressor mutation في حالة حدوثها في الجين نفسه، ومع نيوكليوتايد آخر غير الذي حدثت فيه الطفرة.

ب) طفرات معطلة تبادلية داخل الجينات Intergenic suppressor mutations في حالة حدوثها في جينات مختلفة.

6) الطفرات حسب نوع الخلية Mutation according to the Cell type

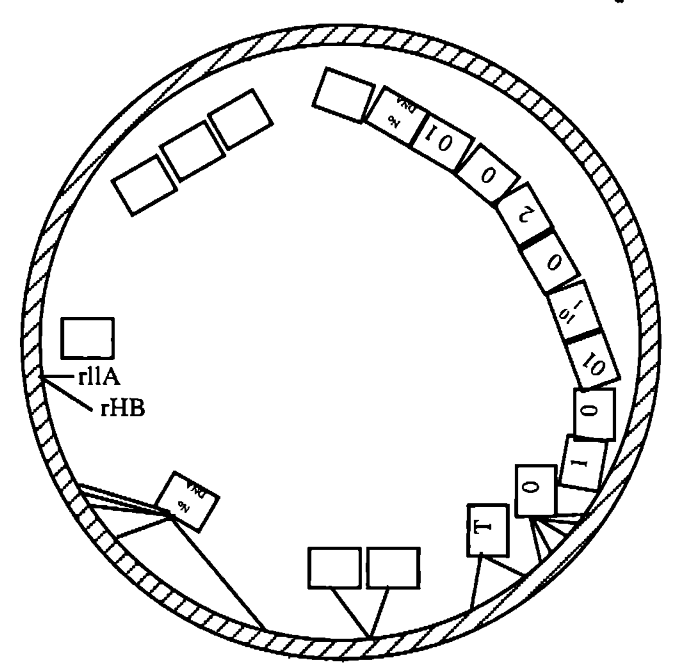
يمكن تقسيمها إلى:

أ) طفرات جسمية Somatic mutation، التي تحدث في خلايا الجسم غير التوالدية، وينتج عنها طرز مظهرية لا تنتقل إلى الأجيال التالية.

ب) طفرات جنسية Gametic mutations التي تحدث في خلايا الجسم الجنسية، وينتج عنها طرز وراثية تنتقل إلى الأجيال التالية.

الجينات القابلة للتطفير Mutable Genes

تحدث جميع الطفرات بصورة عشوائية، وفي جميع جينات الكائن الحي، ولكن تم اكتشاف جينات معينة لها استعداد أكثر من غيرها لحدوث الطفرة فيها، فعند تعريض العاتية T4 للطفرات الكيماوية -مثلاً-. فإن الجين r17 يطفر 517 مرة. بينما يطفر الجين r131 298 مرة، وكلاهما في منطقة rII، بينما تطفر مناطق العاتية الأخرى مثل rI و III ما بين 2-12 طفرة، ولهذا تعد جينات منطقة rII «جينات قابلة للتطفير أو مستعدة لها Mutable genes» وتسمى المنطقة «الموقع الحار أو الساخن Hot spot»، ويمكن تعريف الموقع الحار (الساخن) بأنه «موقع معين على الكروموسوم يحوي جينات لها استعداد معين للطفرة الوراثية»، ويعتقد الكثير من العلماء أن الظروف البيئية المختلفة تشجع المواقع الحارة على القيام بطفرة، لكي يصبح الكائن الحي أكثر ملائمة للظروف المحيطة به.



شكل (5-11): مخطط لمواقع الجينات على العاتية T4

إصلاح الطفرة الوراثية Mutation Repair

هناك عدة طرق تستعملها الخلية لإصلاح الأضرار التي تحدث نتيجة حدوث طفرة فيها، ومنها:

1) التنشيط الضوئي Photo reactivation

عند تعرض بكتريا القولون -المصابة بأضرار نتيجة تعرضها للأشعة فوق البنفسجية- إلى الضوء المرئي، فإن كمية كبيرة من هذه الأضرار يتم إصلاحها، إذ يحفز الضوء الضوئي الجين phr على تكوين إنزيم يحفز القواعد البيرميدنية على العودة إلى وضعها الطبيعي، ويوجد هنا الإنزيم في الخلايا الحقيقية ويحفز إنتاجه الضوء المرئي أيضاً.

2) الإصلاح عن طريق القص Excision Repair

يشمل سلسلة من الخطوات الإنزيمية الشبيهة بعملية إصلاح الخطأ عند تضاعف (دن أ)، وكالآتي:

أ) يقوم إنزيم نووي داخلي Endonuclease بكسر أو إحداث (قطع nick) في الشريط المتضرر (الحامل لقاعدة نتروجينية خاطئة) وقرب مكان هذه القاعدة.

ب) يقوم إنزيم نووي داخلي آخر بإزالة قسم من الشريط الذي تقع عليه القاعدة الخاطئة.

ج) يقوم إنزيم البلمرة I أو II باستعمال الجزء الصحيح من الشريط الآخر (غير المتضرر) كقالب Template لتخليق قطعة من شريط (د ن أ) جديدة لتحل محل القطعة المزاحة أو المقطوعة.

د) يقوم الإنزيم اللاحم DNA ligase بلحم القطعة الجديدة مع بقية الشريط.

3)الإصلاح بعد التضاعف Post Replication Rapair

عند تأخر عملية الإصلاح بسبب نقص في حيوية الخلية، أو لكون الضرر كبيراً، يبدء (د ن أ)بالتضاعف، وسيقوم إنزيم البلمرة I المسؤول عن علمية إصلاح الأخطاء عند التضاعف بقطع الجزء المتضرر من(د ن أ) وترك مكانه فارغاً، لعدم قدرته على ملئ الفراغ -

لقلة حيويتة- مما يؤدي بالخلية إلى اللجوء إلى «الاتحاد الجديد Recombination» وذلك من خلال تبادل لجزيئتي د ن أ الجديدتين المتكونة أجزاء منهما لسد ذلك الفراغ، أو قد تقوم إنزيمات البلمرة بقطع جزء من (د ن أ)قرب منطقة البداية يكون متكاملاً مع جزء(د ن أ) المقابل للفراغ ووضعه هناك.

الاتحاد الجديد Recombination

يتم تعريف الاتحاد الجديد بانه «عملية إنتاج (د ن أ) يحمل جينات، بعضها من أحد الأبوين، والبعض الاخر من الأب الثاني، وقد يكون الأبوان من مصدر جيني واحد، أو من مصدرين جينيين مختلفين، وفي الحالة الأخيرة، فان الجيل الجديد الناتج سيحمل بعض صفات الأبوين ولكنه لن يشابههما وراثياً».

يحدث الاتحاد الجديد نتيجة:

1) اتحاد فيروسين أو بلازميين، كل منهما من مصدر وراثي مختلف.

2) العبور في الخلايا الحقيقية أثناء الانقسام الاختزالي.

3) اتحاد (د ن أ)العاثية أو الفيروس أو البكتريا مع(د ن أ)خلية المضيف.

4) الانتقال Transformation

5) الإصلاح بعد التضاعف.

يمكن تقسيم الاتحادات الجديدة إلى نوعين:

1) الاتحادات الجديدة العامة General Recombination

تحدث هذه الاتحادات بين أي جزئين من (د ن أ) مختلفين متكاملين مع بعضهما، ففي حالة اختراق (د ن أ)فيروس معين خلية بكتريا، فإنه سيتحد مع (د ن أ) البكتريا المزدوج من خلال استعمال إحدى الآليتين التاليتين:

أ) يعمل (د ن أ)الفيروس كإنزيم لولبي DNA Helicases مما يؤدي إلى ارتخاء أحد شريطي اللولب الحلزوني وينحل بشكل أنشوطة تسمى أنشوطة د Loop D، ويقوم إنزيم نووي داخلي بإحداث «قطع» فيها مما يتيح لـ(د ن أ) الفيروس الاتحاد باللولب الحلزوني من خلال ذلك القطع وبمساعدة الإنزيم اللاحم DNA ligase الذي يقوم بوصل الحامضين

معاً، ثم تقوم إنزيمات نووية داخلية وخارجية Endo-or Exonucleases بإزالة المناطق المفردة الزائدة في اللولب الحلزوني (شكل 11-6).

ب) يعمل (د ن أ) الفيروس بإحداث «قطع» في اللولب الحلزوني، ثم يلتصق به حسب نموذج « ر. هوليدي R.Holliday» عام 1964، حيث يتكون الاتحاد الجديد (شكل 11-9) كما يلي:

1) يقوم إنزيم نووي داخلي بإحداث «قطع» في كلا الشريطين المتقابلين في لولبين حلزونيين.

2) يحدث «ارتباط» بين الشريطين إذ يتقاطع الشريطان مع بعضهما.

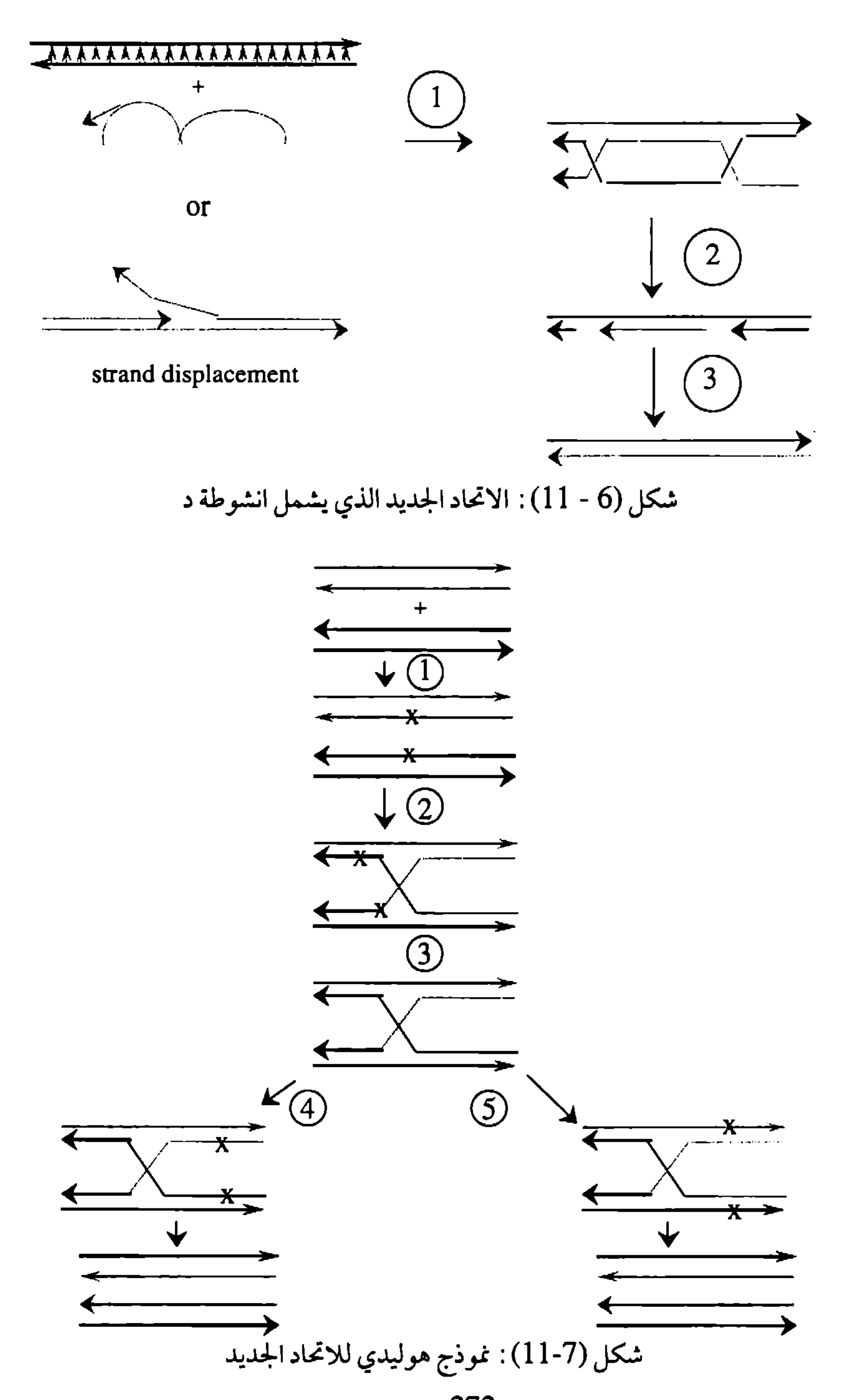
3) يقوم الإنزيم اللاحم بلحم «القطع» مما يؤدي إلى تكوين شريطين يتكون كل منهما من جزء من الشريط الأصلي وجزء من الشريط المقابل.

4) ينفصل الشريطان عن بعضهما في الحالات الاعتيادية، ولكن عند اختراق «(د ن أ) غريب Foreign DNA» – مثل (د ن أ) فيروس أو عاتية معينة – الخلية، فإن(د ن أ) الغريب يقوم إما:

أ) إحداث «قطع» جديد في الشريطين المتقاطعين، ثم يندمج (د ن أ) الغريب من خلال هذا «القطع» من الشريط الأصلي، ويعمل الإنزيم اللاحم بوصل (د ن أ) الغريب مع (د ن أ) الخلية، كما تقوم الإنزيمات النووية الداخلية والخارجية بقطع الأجزاء المفردة من اللولب.

أو:

ب) إحداث «قطع» جديد في الشريطين غير المتقاطعين، حيث يندمج (د ن أ) الغريب مع هذين الشريطين، وبنفس الطريقة.



شكل (6 - 11) : الاتحاد الجديد الذي يشمل انشوطة د

شكل (7-11) : نموذج هوليدي للاتحاد الجديد

2) الاتحادات الجديدة الخاصة «في مواقع محددة» Specific site Recombination

تحدث مثل هذه الاتحادات في العاثيات وبعض البلازميدات، حيث يتحد (د ن أ) الغريب في موقع محدد من الكروموسوم، فيتحد(د ن أ)العاثية لامبدا – على سبيل المثال– في الموقع POP مع كروموسوم البكتريا في الموقع BOB، والملاحظ أن كلا الموقعين يتكون من ثلاث مناطق. والمنطقة الوسطى O مشتركة ومتشابهة في الاثنين. وتتكون من 15 نيوكليوتايداً.

مراجع الفصل الحادي عشر

Ames. B. N., Science, 204 (1979) 587.

Baltimere. D., Cell, 26 (1981) 225.

Carlson. E.A., Nature, 118 (1968) 652.

Crow, J. F. and Denniston, C., Adv. Hum. Genet. 14 (1985) 59.

Denniston, C., Ann. Rev. Genet., 16 (1982) 329.

Drake, J.W. et al, Amer, Sci., 71 (1983) 621.

Haseltine, W.A., Cell, 33 (1983) 13.

Landahl. T. , Ann. Rev. Biochem., 51 (1982) 61.

Little, J.W. and Mount, D.W., Cell, 29 (1982) 11.

Neel. J.V. et al, Proc. Natl . Acad. Sci., 77 (1980) 4221.

Schull. W.J. et al.., Science: 213 (1981) 1220.

Shertle. D. et al. Ann. Rev. Genet., 15 (1981) 265.

Wolff. S., Annu. Rev. Genet., 11 (1977) 183.

Yunis. J. J., Ann. Rev. Genet., 40 (1984) 25.

الفصل الثاني عشر

الهندسة الوراثية

Genetic Engineering

- مقدمة.
- تقنية (د ن أ) المتحد الجديد.
- الاتحادات الجديدة في خلايا بدائية النواة.
- الجينات المتنقلة.
- الاتحاد الجديد مختبرياً.
- الهندسة الوراثية.
- الطريقة المباشرة.
- استعمال الناقل.
- تكوين (د ن أ) المتحد الجديد.
- غربلة مستعمرات البكتيريا.
- تهجين المستعمرة.
- استخلاص الجين.
- الطريقة غير المباشرة.
- (د ن أ) المتكامل.
- المكتبات الوراثية.
- استعمالات الهندسة الوراثية.
- مخاطر استعمال الهندسة الوراثية.

الفصل الثاني عشر

الهندسة الوراثية

Genetic Engineering

مقدمة

تعد الهندسة الوراثية Genetic Engineering أحدث التقنيات في مجال علم الحياة في الوقت الحا ضر، وبصورة عامة تحاول هذه التقنية جمع أكثر من صفة واحدة من هذه الصفات ووضعها في كائن واحد، وذلك عن طريق عزل الجينات التي تسيطر على صفة معينة، ثم نقلها من خلية إلى خلية أخرى أو إلى كائن حي آخر مما يعطي هذا الكائن صفات أو وظائف جديدة اصيلة لم يسبق له أن امتلكها في السابق، وهذا يعني القدرة على اعادة برمجة الكائن الحي بمعلومات وراثية مأخوذة من كائن آخر، مما يعني انها التقنية التي تستعمل لتغيير التركيب الجيني للخلايا أو الكائنات الحية، مما ادى إلى تحول الجينات إلى آلة قوية بيد الإنسان مكنته من تصنيع الكثير من المواد الحياتية (كالإنزيمات والهرمونات والبروتينات وغيرها)، وقد تطورت هذه التقنية في السنوات الاخيرة وتفرعت إلى الكثير من الفروع المعقدة التي تتشابه في المبدأ الرئيس لها، وتسمى عملية تضاعف الجينات المحمولة على (د ن أ) معين والمتصل بجزيئة (د ن أ) آخر «الكلونة Cloning» «الكلونة» هي أحد اجزاء تقنية «الهندسة الوراثية» وان كانت تطلق على التقنية بكاملها في معظم وسائل الاعلام بحيث اصبح التمييز بين المصطلحين صعباً للغاية، خاصة أن «الكلونة» هي الجزء الرئيس في تقنية الهندسة الوراثية.

تقنية (د ن أ)المتحد الجديد Recombinant DNA Technology

تسمى جزيئة (د ن أ) النا تجة من اتحاد جزيئة (أو اجزاء من جزيئة) (د ن أ)لخلية معينة مع جزيئة (أو اجزاء من جزيئة) (د ن أ) خلية أخرى «(د ن أ) المتحد الجديد Recombinant DNA» على أن يتم مثل هذا الاتحاد في ظروف صناعية مختبرية، وتدعي عملية تكون الاتحاد الجديد «فصل الجينات Gene Splicing»، ولهذا لا يمكن أن نسمي تكون جزيئة (د ن أ) جديدة بالعبور Crossing-over «(د ن أ) متحد جديد» لان هذا المصطلح لا يطلق إلا إذا تكون (د ن أ) في ظروف صناعية.

تعتمد تقنية «فصل الجينات» أو «تكون الاتحاد الجديد» على عدد من العلميات المتتالية وهي:

1) يتم فصل جزء من (د ن أ) خلية حقيقية النواة بصورة محددة أو عشوائية، أو يتم تخليق د ن أ بصورة صناعية in vitro.

2) يتم وصل جزء (د ن أ) الخلية حقيقية النواة مع جزيئة (دن أ)أخرى تعمل «ناقلاً» للاسراع بأكمال العملية، ويكون الناقل – في الاكثر– بلازميد بكتري أو عاثية Phage.

3) يخترق «الناقل» الحامل لجزيئة(د ن أ)البكتريا، ويقوم بالعمل على اتحاد (د ن أ)خلية حقيقية النواة ؤالمسمى د ن أ الغريب (Foreign DNAمع دن أ خلية البكتريا ((د ن أ) المضيف Host DNA) مما يؤدي إلى تكون (د ن أ) المتحد الجديد Recombinant DNA.

4) يتم تضاعف (د ن أ) المتحد الجديد بصورة طبيعية داخل خلية البكتريا (المضيف) مما يؤدي إلى إنتاج كميات كبيرة منه، وتسمى العملية «كلونه Cloning».

5) يتم استنساخ (د ن أ) الرسول من دن أ المتحد الجديد، ويتم تخليق البروتين حياتياً بعملية (الترجمة).

وسيتم تفصيل العملية بالتفصيل في الصفحات القادمة.

الاتحادات الجديدة في خلايا بدائية النواة: Recombination in Procaryotes

تحدث لجينات الخلية وكروموسوماتها عدد من التغيرات بسبب ظروف طبيعية، وتدعى عملية تبادل أو اضافة جينات من مصادر مختلفة لتكوين كروموسوم مختلف يمكن تضاعفه واستنساخه وترجمته طبيعياً «الاتحاد الجديد الوراثي Genetic Recombination»، ويمكن تقسيم الاتحادات الجديدة في خلايا بدائية النواة إلى اربعة انواع هي:

1) الانتقال Trsnsformation

يتم في هذا النوع من الاتحاد الجديد تحويل ضرب بكتريا غير معدية إلى بكتريا معدية، وذلك من خلال انتقال (د ن أ)DNA لاحد ضروب البكتريا المعدية إلى ضرب آخر بكتيري غير معدٍ، وبحيث يتحد (د ن أ) الخلية الضيفة اتحاداً تاماً مع(د ن أ) الخلية المضيفة مكوناً (د ن أ) جديد أ، وكما حدث في تجربة أفري -ماكلويد- ماكرتي الكلاسيكية - الفصل الخامس عشر.

2) الاستيطان (الاعتدال) Lysongeny (Temperance)

يتم في هذا النوع من الاتحاد الجديد دمج أو اتحاد (د ن أ) الفيروس مع (د ن أ) الخلية البكتيرية، وبحيث يصبح (د ن أ) الفيروس جزء من(د ن أ)خلية البكتريا، وبحيث يتضاعف لعد دمن الاجيال دون السيطرة على البكتريا، والى أن تتوفر ظروف ملائمة وبحيث يبدأ الفيروس بتكوين جزيئات فيروسية متعددة، وتسمى هذا النوع من الفيروسات «الفيروسات المعتدلة Temperate Phages» ومن افضل الامثلة عليها العاثية لا مبدأ والعاثيات من نوع Herpes simplex المسببة لمرض الهيربس في الانسان، وفيروسات الخلايا السرطانية Oncogenic Viruses - الفصل التاسع عشر-.

3) النقل المحدد Transduction

يتم في هذا النوع من الاتحاد الجديد نقل جزء من (د ن أ) البكتريا بواسطة فيروس إلى د ن أ خلية بكتيرية جديدة، ويحدث عند اختراق فيروس لخلية بكتيرية واتحاد جزء من كروموسوم البكتريا بِ(د ن أ) الفيروس وبحيث يصبح جزء من المجموع الجيني للفيروس، وعند تحطم البكتريا وانفجارها ، تنطلق الفيروسات التي ستقوم باختراق خلية جديدة وسسيتحد (د ن أ) الفيروس «المحتوي على جزء من كروموسوم البكتريا الاولى «مع (د ن أ) الخلية البكتيرية الجديدة.

4) الاخصاب المتبادل Conjugation

يعد الاخصاب المتبادل نوعاً من انواع الاتحاد الجديد، لان البكتريا تتكاثر لا جنسياً من خلال الانقسام الثنائي البسيط، ولكن بعضها يتكاثر جنسياً، إذ يتم عبور جزء أو كل

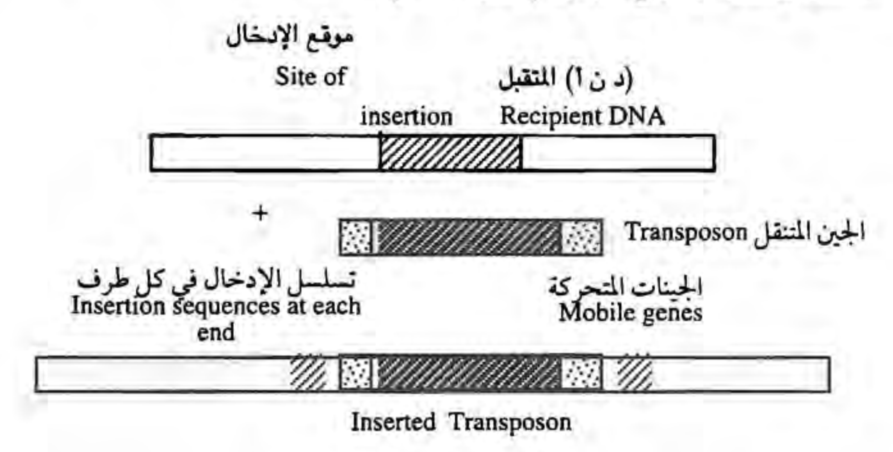
كروموسوم الخلية البكتيرية - الحامل لعامل الجنس F، ولهذا يرمز +F إلى الخلية البكتيرية المضيفة (التي لا تحوي عامل الجنس F ، ولهذا تسمى -F) مما يؤدي إلى اتحاد جزيئي الحامض مع بعضهما وتكون حامضاً نووياً جديداً.

الاتحادات الجديدة في خلايا حقيقية النواة Recombination in Eukaryotes

يحدث الاتحاد الجديد في خلايا حقيقية النواة من خلال اتحاد خلايا البيضة بخلايا الحيمن، مما يؤدي إلى تكوين كروموسومات البيضة المخصبة، والتي تحوي مزيج من الجينات الابوية والامومية - انظر الفصول السابقة -، ويتم حدوث تغيير في التركيب الكروموسومي للكروموسومات من خلال عمليات العبور وانتقال الجينات.

الجينات المتنقلة Transposons

تستطيع جينات كروموسومات بعض الخلايا الابتدائية أو الحقيقية ترك موقعها الأصلي وايجاد موقع آخر لها على الكروموسوم نفسه أو على كروموسوم آخر من «المجموع الجيني Genome» للكائن الحي، وتستطيع « الجينات المتنقلة Transposable genes or Transposons» الانتقال من خلال احتواء كل طرف من طرفي الجين على تسلسل من القواعد النتروجينية المقلوبة .Inverted basesالتي يمكن اقحامها في مواقع مختلفة من الكروموسومات أو البلازميدات من خلال نظام إنزيمي خاص يستطيع تمييز طرفي الجين المتنقل ويصلها بالموقع الجديد (شكل (12-1).



شكل (12-1): الجينات المتنقلة

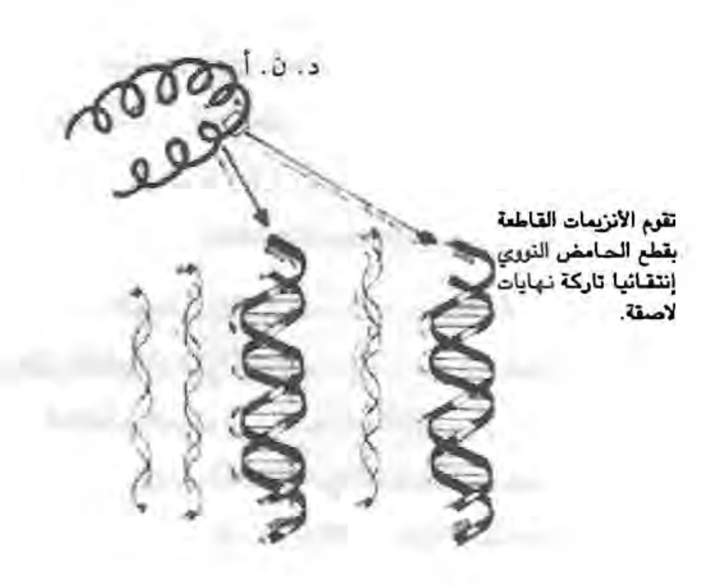
اثبتت التجارب الوراثية المختلفة بأن انتقال جين أو عدد من الجينات من موقع إلى أخر يتم في الكروموسوم نفسه أو بين كروموسومات مختلفة، أو بين (د ن أ)البلازميد و (د ن أ) العائية أو بين احدهما و (د ن أ) البكتريا.

تعد الجينات المسؤولة عن التخليق الحياتي لبروتينات الاجسام المضادة في الفقريات من أفضل الامثلة على الجينات المتنقلة، فهذه الجينات تقع على كروموسومات متعددة، ولكنها تتجمع في فترة معينة لتكوين الحامض الرسول الذي سيقوم بتخليق بروتينات الاجسام المضادة.

الاتحاد الجديد مختبرياً Recombination iv vitro

يتم السيطرة على الجينات لتكوين اتحادات جديدة مع بعضها -في المختبر- وبشكل لا يمكن حصوله على الطبيعة، ففي الإمكان -مثلاً- تنقية وفصل جينين مسؤولين عن تكوين نوعين مختلفين من الكائنات الحية، ثم وصلهما معاً لتكوين (د ن أ) جديد يحمل الجينين معاً، وتعد عملية تطوير تنقية ودمج الجينات في اتحادات جديدة أو الكلونة Cloning من اهم العمليات التي ساعدت على تطور علم الوراثة الجزيئية، ومما ساعد على تطوير هذه التقنية اكتشاف الإنزيمات المحددة Endonucleases Restriction التي تقوم بقطع كل شريط من شريطي لولب (د ن أ) الحلزوني على حدة، وفي مواقع محددة وبترتيب معين من القواعد النتروجينية، وبحيث يتم ترك قواعد بارزة من كل طرف من طرفي اللولب الحلزوني، وهذا ما يسمى «الاطراف اللزجة Cohesive ends»، وعند مزج جزيئي اللولب الحلزوني ذي الاطراف أو النهايات اللزجة مع بعضهما وتسخينها ثم تبريدهما ببطء ، ستتصل الاطراف اللزجة المتكاملة مع احدها الاخر، وبإضافة الإنزيم اللاصق للـ(دن أ) DNA ligase ومصدر طاقة – مثل ATP-، يتكون لولب حلزوني جديد ويمكن استعمال الإنزيم الناقل الطرفي erminal transferase مصدر جزيئات اللولب الحلزوني مع بعضها، إذ يستطيع الإنزيم اضافة عدد من النيوكليوتايدات إلى الطرف الثلاثي لجزيئة (د ن أ)، مستعملاً dATPأو dCTPأو dTTP، كا أنه لا يحتاج إلى قالب مما يؤدي إلى تكوين ذيل لجزيئة د ن أ ، وقد يكون ذيل أحد الحامضين PolyC أو PolyT ، بينما يكون ذيل الحامض الآخرخر مكوناً من PolyG أو PolyA، مما

يؤدي إلى تكامل ذيلي الحامضين مع بعضهما واتصالهما معاً، ثم اتحادهما باستعمال الإنزيم اللاحم لـ (دن أ) ومصدر طاقة (شكل 12-2).



شكل(12-2) : 1 – عملية قطع الحامض النووي انتقائياً

كانت اولى التجارب الناجحة في تكوين الاتحادات الجديدة استطاعة وصل جين مسؤول عن تكوين الحامض الرايبوسي rRNA من أحد انواع الضفادع Xenopus laevis مع أحد بلازميدات بكتريا القولون، وبمعنى آخر اتحاد (د ن أ) حيوان فقري مع (د ن أ) البكتريا.

بدأ استعمال البالزميدات والعاثية لامبدا افضل وسائل لنقل وادخال الجينات الغريبة Foreign gene (جينات من كائنات حية أخرى) إلى داخل خلية المضيف Host Cell، ووسيلة لتطوير تقنية «الاتحاد الجديد» ، وتتكون البلازميدات من لولب حلزوني مزدوج دائري من(د ن أ)، ويوجد ما يتراوح ما بين نسخة واحدة إلى 20 نسخة من البلازميدات في سايتوبلازم البكتريا اعتماداً على حجم البلازميد ونوع خلية البكتريا، ويتراوح طول البلازميد

ما بين 2000 - 100000 قاعدة نتروجينية. ويحمل عدداً معيناً من الجينات التي يتم تضاعفها واستنساخها وترجمتها بصورة مستقلة عن (د ن أ) كروموسوم البكتريا ولكن في الوقت نفسه التي تحدث فيه هذه العلميات في كروموسوم البكتريا- الفصل الخامس عشر-، وتتميز البلازميدات بخاصيتين هامتين هما.

1- سهولة عبورها من خلية إلى اخرى. ومن ضرب أو نوع بكتيري إلى ضرب أو نوع بكتيري آخر.

2- يمكن للبلازميدات الاتحاد بسهولة مع الجينات الغريبة التي ستحمل بشكل «مسافرين Passengers إلى خلايا بكتيرية أخرى لتصبح جزءاً من المجموع الوراثي لخلية المضيف.

يستطيع (د ن أ)لامبدا حمل الجينات الغريبة وادخالها إلى البكتيريا، وتتميز العاثية لامبدا عن البلازميدات بكفاءتها في قذف (د ن أ) العاثية (والحاصل للجينات الغريبة) إلى داخل خلية البكتريا، بينما لا تستطيع البلازميدات اختراق خلية بكتيرية، فضلاً عن كون العاثية لا مبدأ من العاثيات المعتدلة Temperate phages التي يستطيع (د ن أ)الخاص بها الاتحاد مع كروموسوم بكتريا القولون بسهولة دون أن يدمر تلك الخلية.

الهندسة الوراثية Genetic Engineering

بدأ العلماء بالشعور بالحاجة إلى دراسة فعاليات اجهزة الجسم المختلفة لا سيما جهاز المناعة وعملية إنتاج الإنزيمات وغيرها، ولكن اصطدمت الابحاث دائماً بعقبة تعقد اجهزة الكائنات الحية الراقية، ولهذا نشأت فكرة نقل جينات تسيطر على فعالية حيوية في كائن حي راقي إلى حيوان بسيط مثل البكتريا لمراقبة افعالها، وقد تم اختيار البكتريا لاسباب عدة منها توفرها ورخص ثمنها وسهولة تنميتها في اوساطزراعية، اضافة إلى صغر حجمها وبساطة تركيبها وسعة تكاثرها، إذ لا يستغرق الجيل الواحد أكثر من عدة دقائق، وقد تم اختيار عترةبكتريا القولون Escherischia Coli K12 لانها لا تسبب امراضاً ولا تحتاج إلى مواد غذائية معقدة. وتتكاثر لاجنسياً كل 20 دقيقة، فضال عن انه كان قد تم تحديد موقع جميع جينات هذه البكتريا.

تعد عملية فصل جين محدد عملية معقدة للغاية، وتحدث اما بطريقة مباشرة تسمى «المسدس Shot-gun، حيث تتم تنقية (د ن أ) الخلية الحقيقية، ثم يعامل بالإنزيمات المحددة ليتصل بالناقل الذي هو بازميد أو عاثيه، وأما بطريقة غير مباشرة من خلال تكوين (د ن أ) المتكامل من حامضه الرايبوزي الرسول، وفيما يأتي ملخص لكلتا الطريقتين:

أ- الطريقة المباشرة

1- استعمال الناقل The Use at Vectors: لا يمكن للحامض النووي معدوم الأوكسجين ((د ن أ)DNA) الناتج من خلية حقيقتي النواة ((دن أ)غريب) اختراق البكتريا أو غيرها من الخلايا إلا باستعمال الناقلات أو الحوامل له vectors، والناقلات قد تكون بلازميدات أو عاثيات، فالبلازميدات هي جزيئات (د ن أ)مزدوجة لولبية تقع خا رج الكروموسوم البكتري، ومن »هرها بلازميد pBr322، بينما تعد العاثية لامبدا Bacteriophage من أكثر العاثيات استعمالاً في الكلونة لاحتوائها على كروموسوم يمكن ازاحة نصفه واحلال (د ن أ) الغريب محله.

2- تكون (د ن أ) المتحد الجديد Formation of Recombinant DNA: تتم تنقية (د ن أ) خلية حقيقية النواة المراد كلونته (والبلازميدات) بواسطة طرق التنقية والفصل المختلفة (الفصل الثاني)، ثم تتم معاملته والبلازميد (او العاثية) باحد انواع «الإنزيمات المحددة "Restriction Enzymes" » مثل EcoR1 الذي يقوم بقطع اللولب الحلزوني في مواقع معينة، وبترتيب معين من القواعد النتروجينية، وبحيث يتم ترك عدة قواعد بارزة من أحد طرفي اللولب مما يؤدي إلى تكون «نهايا لزجة cohesive ends»، مما يؤدي – وعند امتزاج(د ن أ)الخلية الحقيقية الذي يسمى منذ الآن (د ن أ) الغريب Foregin DNA مع (د ن أ) البلازميد أو العاثية – إلى التصاق النهايات اللزجة لكلا الحامضين مع بعضها، ومع وجود «إنزيمات (د ن أ)اللاحمة ligases DNA"التي تقوم بلحم النهايات اللزجة مع بعضها مما يؤدي إلى تكون «(د ن أ) المتحد الجديد Recombinant DNA» (شكل12-2).

3- غربلة مستعمرات البكتريا Screeing of Bacterial colonies : يتم وضع البكتريا في اوساط غذائية خاصة تحتوي محلول مختلف من كلوريد الكالسيوم لتسهل عملية الدخول والتضاعف لجزيئة (د ن أ) المتحد الجديد داخلها، وخلال يوم أو يومين، يصبح

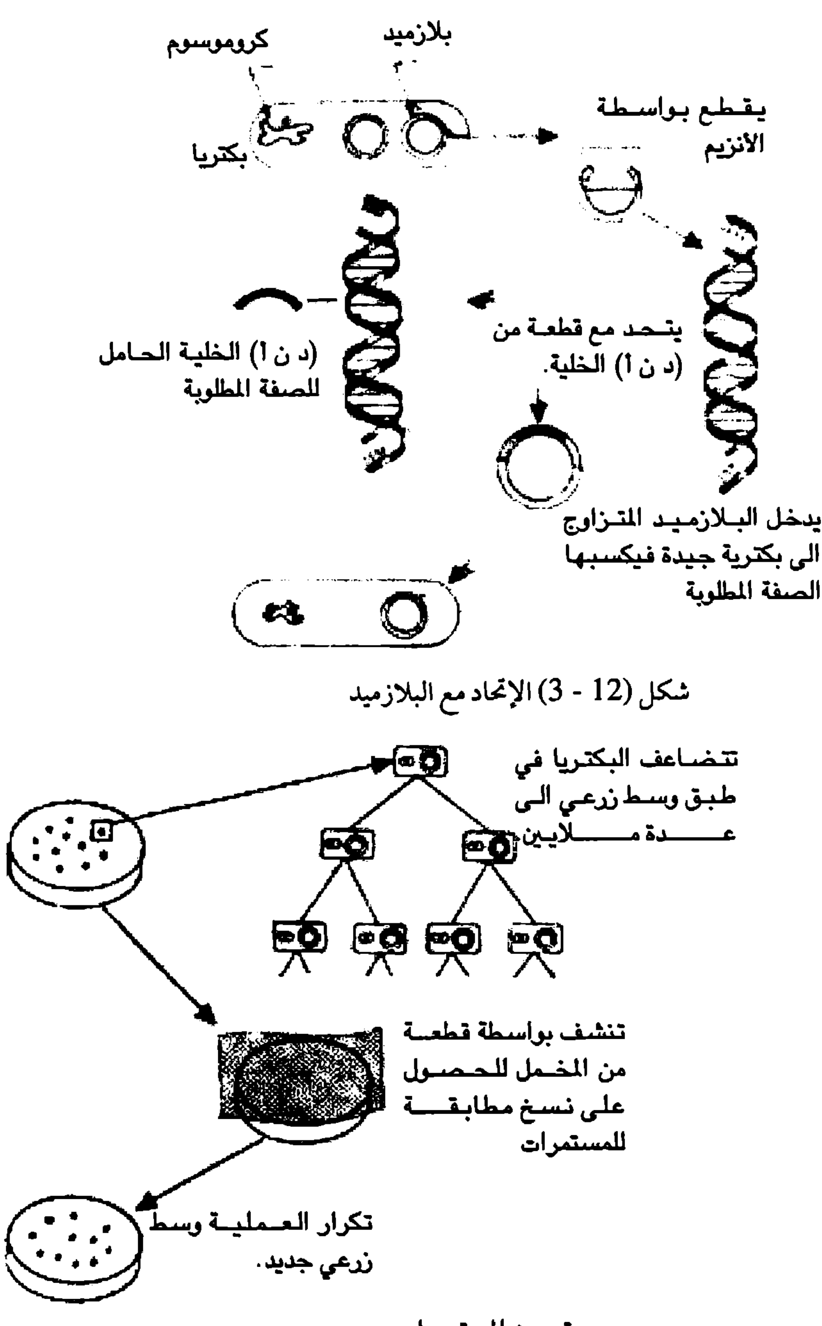
عدد المستــعمرات البكتيرية كبيراً نتيجة انقاسمها السريع مما يستلزم القيام بغربلتها لمعرفة أي المستعمرات تحتوي على(د ن أ) المتحد الجديد، خاصة أن البلازميد لا يخترق معظم البكتريا.

تتم عملية الغربلة screening من خلال اضافة مضاد حيوي مثل امبسلين Ampicillin أو تتراسايكلين Tetracyclineمما يؤدي إلى موت معظم مستعمرات البكتريا في الوسط الغذائي عدا المستعمرات الحاوية على البلازميدات والتي تصبح مقاومة للمضاد الحيوي.

تتم عملية الغربلة للبكتريا المحتوية على عاثيات تحوي بداخلها(د ن أ) المتحد الجديد من خلال مراقبة لون المستعمرة، فمعظم العاثيات مصممة لاعطاء لون ازرق عند وجودها داخل البكتريا وداخل وسط غذائي يحوي مركباً مسمى Xgal، ولكن العاثيات الحاوية (د ن أ) المتحد الجديد تبدو عديمة اللون بوجود المركب Xgal.

4 - تهجين المستعمرة Colony Hybridization تحتوي المستعمرات البكترية المغربلة –في العملية السابقة– على بلازميد يتصل به (د ن أ)، ولكن تسلسل (د ن أ) الغريب يختلف من بلازميد لآخر، ولهذا فإن اختيار جين أو تسلسل نيوكليوتايدي محدد الذي يثير اهتمام باحث معين من بين الاف جزيئات (د ن أ) الغريبة امر صعب للغاية.

هناك عدة طرق مستعملة لايجاد ذلك الجين أو التسلسل النيوكليوتايدي المحدد – والمراد فصله –، انجحها واعمها أستعمالاً طريقة «مسبار «مجس» التهجين الجيني المحدد "hybridization probe , Gene=specifi" ، وفي هذه الطريقة ، يتم زرع البكتريا المحتوية للبلازميدات في وسط غذائي شبه صلب في اطباق بتري، وبعد تكون المتسعمرات البكتيرية، يتم وضع فلتر نتروسليلوزي filter Nitrocellulose وضغطه برفق على طبق بتري مما يؤدي إلى انتقال جزء من كل مستعمرة إلى الفلتر، وبمعى آخر سيحتوي الفلتر على نماذج مطابقة للمستعمرات على طبق بتري (شكل 12-3).

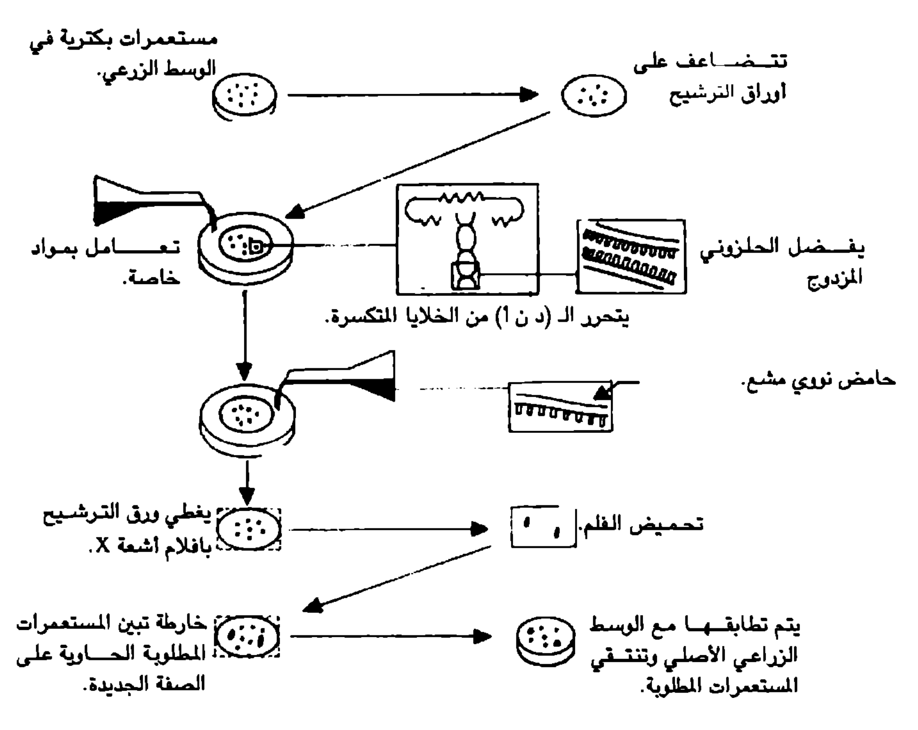


شكل (12 - 3) الإتحاد مع البلازميد

تهجين المستعمرات

يتم السماح للمستعمرات البكترية بالنمو على الفلتر النتروسليلوزي، ثم يتم وضع الفلتر على ورق نشاف مبلل بهيدروكسيد الصوديوم (O.5.N)) مما يؤدي إلى امتصاص الفلتر لهيدروكسيد الصوديوم الذي سيقوم بتحليل lysis ومسخ denature(د ن أ) الموجودة عليه (انفكاك اللولب المزدوج إلى اشرطة مفردة) مما سيؤدي إلى التصاقه بالفلتر في موقع المستعمرة البكترية نفسها ثم تتم معادلة هيدروكسيد الصوديوم بالمحلول المنظم ترس Tris-HCI buffer، ثم يتم وضع الفلتر في 80°م (للتأكد من مسخ (د ن أ) ثم يتم تهيجنه بالمجس المشع، وكما يأتي:

يتم وضع الفلتر النتروسليلوزي في سائل يحتوي مجساً مشعاً probe radioative الذي يكون(د ن أ) الرسول mRNA أو د ن أ متكاملاً CDNA أو جزيئة (د ن أ) متحداً جديداً Recambinant DNA ناتجاً من تجربة سابقة، مما يؤدي إلى اتحاد (د ن أ) الممسوخ بالمجس المشع (الذي يحتوي نظائر الفوسفور 32p المشعة وتهجينه.



شكل (4-12) : التصوير الاشعاعي الذاتي

يتم غسل الفلتر عدة مرات للتأكد من ازالة أي مركبات غير مهجنة، ويتم تعيين المستعمرة المهجنة «بالتصوير الاشعاعي الذاتي Autoradiography» من خلال وضع فلم تصوير (فلم كاميرا) على الفلتر وتركه فترة زمنية محددة مما يؤدي إلى تكون صورة المستعمرة (أو المستعمرات) المهجنة بشكل بقعة (أو بقع) سوداء على الفلم بعد تحميضه، وتتم مطابقة الصورة الناتجة مع طبق بتري الأصلي مما يؤدي إلى ايجاد المستعمرة المحتوية على الجين أو التسلسل النيوكليوتايدي المحدد بصورة دقيقة.

يتم استعمال الطريقة نفسها لايجاد العاثيات الحاملة (د ن أ)غريب.

5- استخلاص الجين Gene Purification: تتم تنمية المستعمرات الحاوية على الجينات المطلوبة في اوساط سائلة غذائية خاصة تهتز باستمرار في 37°م، ثم يتم ترسيب خلايا البكتريا بالنبذ المركزي الفائق السرعة Ultracentrifugationم يتم تحلل البتكريا المترسبة بواسطة إنزيم اللايسوزايم Lysozyme، ثم يتم فصل(د ن أ) الدائرية المغلقة والدائرة المفتوحة والطولية للبلازميدات المحتوية(د ن أ) الغريب عن بعضها من خلال استعمال صبغة بروميد الاثيديوم Ethidium Bromide الذي يستطيع تكوين معقد مع اشرطة د ن أ المفردة والمزدوجة (سواء كانت طويلة أو كروية مغلقة أو كروية مفتوحة). وهذا المعقد يترسب بدرجات مختلفة في انابيب النبذ ذات الكثافة المتدرجة (شكل 12-4)، ثم تتم ازالة الصبغة وفصل كل نوع من انواع (د ن أ) بالكروماتوغرافيا أو اجهزة الترحيل الكهربائي، وبهذا يتم الحصول على التسلسل النيوكليوتايدي (أو الجين) المطلوب.

يتم تركيز العاثيات المحتوية(د ن أ) الغريب - بعد تحلل البكتريا بإنزيم اللايسوزايم - بيولي اثيلين كلايكول Polyethylene Glycol، ثم يتم ترسيبها بجهاز النبذ المركزي الفائق السرعة ، ثم يتم استخلاص (د ن أ) العاثية بعد إزالة البروتين المغلف للعاثية بالفينول Phenol

ب- الطرقة غير المباشرة التي يتم استعمال (د ن أ) المتكامل فيها

(د ن أ)المتكامل Complementary DNA (cDNA)

لغرض إنتاج (د ن أ) المتكامل، يتم تعيين البروتين الذي يكون الجين مسؤولاً عن تكوينه

داخل الخلية حيث يتم إنتاج اجسام مضادة لذلك البروتين مما يؤدي إلى تكون معقد الاجسام المضادة - الرايبوسومات المتعددة التي ستكون ملتصقة بالحامض الرسول الخاص بالبروتين والحاوية على تراكيز مختلفة من البروتين المصنع الذي لا يزال ملتصقاً بالحامض الرايبوزي الرسول والرايبوسومات المتعددة (شكل 22-5).

تتم تنقية الحامض الرايبوزي الرسول من الرايبوسومات المتعددة اللاصقة به وبصورة نقية تقريباً، وباستعمال طرق الفصل والتنقية المختلفة، ويستعمل هذا الحامض قالباً tempate لبدء تكوين (د ن أ) المتكامل وكما يلي:

1- يضاف لذيل الحامض الرايبوزي الرسول (في الخلايا الحقيقية) في الطرف الثلاثي والمكون من 100-200 قاعدة نتروجينية من نوع ادنين Poly A tail قواعد نتروجينية متماثلة من نوع ثايمين Poly Tلتكوين ذيل متكامل مع ذيل Poly A (ابتداء من الطرف الخماسي إلى الثلاثي).

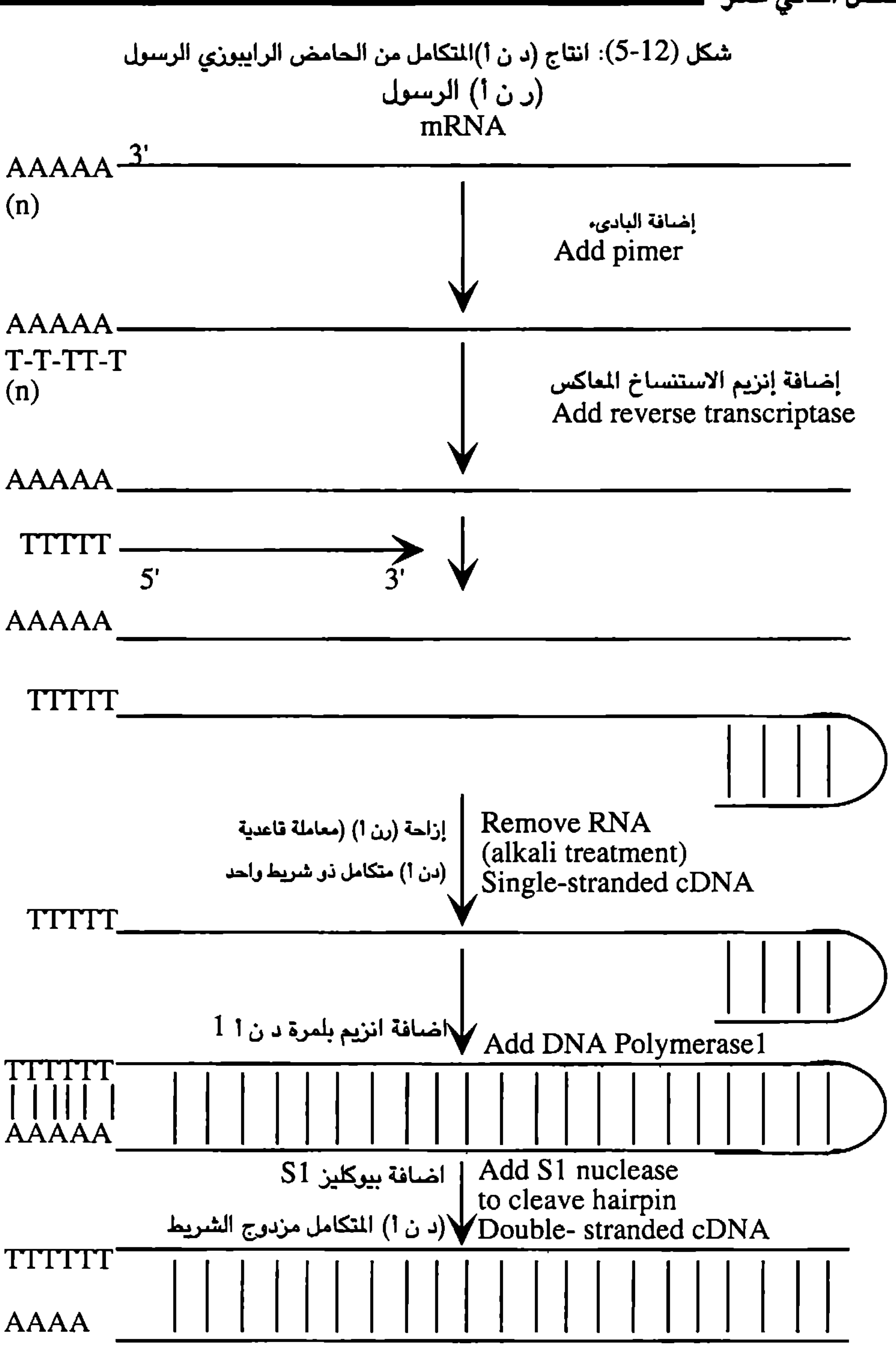
2- يتم استعمال poly T بادئاً P rimer الذي يقوم بالعمل على تكوين شريط (د ن أ) متكامل في قواعده مع شريط الحامض الرايبوزي الرسول وبمزيج من dNTP المشعة(باستعمال 32p) لتسهيل معرفة(د ن أ) المتكامل المتكون.

3- يتم ازاحة الحامض الرسول من هجين الحامض الرسول و د ن أ المتكامل - mRNA cDNA hybrid

4- يتم تضاعف شريط(د ن أ) المتكامل المفرد بإنزيم البلمرة (د ن أ) DNA polymerase I «دبوس شعر hairpin» مكون من لولب حلزوني ذي شريطين يتألف كل منهما من سلسلة من القواعد المتشابهة.

5- يتم قطع «دبوس الشعر» وازاحة الذيلين باستعمال إنزيم محدد داخلي specific endonucleaseمما يؤدي إلى تكون لولب مزدوج من (د ن أ) المتكامل.

شكل (5-12): انتاج (د ن أ)المتكامل من الحامض الرايبوزي الرسول



6- يتم استعمال إنزيم الترانسفيريز النهائي Terminal transferase لاضافة ذيل مكون من نوع واحد من النيوكليوتايدات لاحد الشريطين من النهاية الثلاثية إلى الخماسية، وللشريط الاخر من النهاية الخماسية إلى الثلاثية، وبمعنى آخر يتم تكون «نهايات لزجة» ل(د ن أ) المتكامل، وبحيث يصل طول الذيل (الذي قد يكون PolyAمثلاً) نحو 50-100 نيوكيلوتايد، وبهذا يصبح (د ن أ) مستعداً للاندماج مع البلازميد ، وفي الوقت نفسه يتم استعمال إنزيم Terminal transfereaseلاضافة نهايات لزجة إلى طرفي د ن أ البلازميد متكاملة مع نهايتي (د ن أ) المتكامل، فاذا كانت نهاية (د ن أ) المتكامل اللزجة poly Aفان نهاية البلازميد اللزوجة ستكون poly T (وإذا كان احدى النهايتين اللزجتين poly G فإن النهاية الأخرى ستكون Poly C).

يتم استعمال إنزيم(د ن أ) اللاحم DNA ligase للصق ولحم د ن أ المتكامل مع البلازميد.

يتم خلط البلازميدات المتكونة مع خلايا البكتريا لتعمل على اختراقها (غربلة مستعمرات البكتريا).

المكتبات الوراثية Genetic Libraries

تكوين المكتبة Library Construction

تحتاج تنقية «الهندسة الوراثية» إلى استعمال اجزاء مكلونة من (د ن أ) ومعظمها جزيئات صغيرة الحجم تضم اجزاء صغيرة من «المجموع الوراثي Genome»للكائن الحي، ولهذا سعى العلماء والباحثون إلى تكوين مجموعات من جزيئات (د ن أ) المكلونة، والناتج من «المجموع الوراثي للكائن الحي» أو من أحد الكروموسومات أو عن طريق الاستنتساخ المعاكس (جزيئات (د ن أ)التكاملي Complementary DNA» . وتم اطلاق اسم «مكتبة library» – واحياناً «بنك Bank» – على هذه المجموعات التي ستكون بمتناول الباحث عند قيامه بتجربة معينة.

يمكن تقسيم مكتبات (د ن أ) إلى ثلاثة انواع هي:

1- المكتبة الجينومية Genomic libraries

يجب على الباحث الذي يحتاج لدراسة جينات كائن حي جمع مكتبة جينومية لذلك الكائن الحي. وتضم جميع جينات ذلك الكائن الحي، ولما كانت قدرة البلازميد أو العاثية على نقل (د ن أ) غريب محددة بعدد معين من النيوكليوتايدات (أو عدد محدد من كيلوات القواعد النتروجينية Kilobases) ولهذا فعدد جزيئات (د ن أ) المتحد الجديد (والتي ستشمل جميع د ن أ الكائن الحي) محددة بعدد جزيئات (د ن أ) الملون (الناتج من اتحاد (د ن أ) الكائن الحي الغريب و د ن أ خلية المضيف البكتري) والتي تحددها المعادلة التالية:

$$N= Ln\ (1-P)\ Ln\ (I-f)$$

حيث:

N= عدد الاتحادات الجديدة المراد تكوينها.

P = احتمال استعادة تسلسل نيوكليوتايدي معين

f = جزء من المجموع الوراثي «جينوم» الموجود في كل كلون.

وكمثال، فإن البلازميد أو العاثية يستطيع حمل 17 كيلو قاعدة(17 Kb) من المجموع الوراثي للانسان (أي حمل جزء من د ن أ يحتوي على 17000 قاعدة نتروجينية)، بينما يتكون المجموع الوراثي في الإنسان من $^{6}10X3.6$ كيلو قاعدة، فإذا تم اعتبار نسبة الاحتمال P تساوي 99% (0.99)، وبمعنى آخر، يحتمل تواجد كل جين في الإنسان محمولاً على عاثية واحدة على الأقل، بينما تساوي قيمة f:

$$^{9}10 \times 3.0 \div 410 \times 1.7 = f$$

وبتطبيق المعادلة ، فإن عدد العاثيات اللازمة لنقل المجموع الوراثي للانسان سيصل إلى $^{5}10 \times 8.1$ عاثية.

بعد إكمال صنع مكتبة المجموع الوراثي (المكتبة الجينومية) لأي كائن حي. ففي الامكان متابعة تصرف أي جين يراد البحث في صفاته ، وقد تم تحضي الكثير من ا لمكتبات الكاملة الجينومية للكثير من الكائنات الحية ومنها انواع من البكتريا والخمائر وذبابة الفاكهة والفئران والابقار والانسان (وان كانت بعض المكتبات غير كاملة لحد الآن).

2) المكتبات الكروموسومية Chromosmal Libraries

تعد المكتبات المحتوية على اجزاء ناتجة من كروموسوم واحد مهمة جداً لدراسة ذلك الكروموسوم، كما أن اعادة ترتيب الاجزاء بصورة مغايرة لترتيبها الأصلي سيعطي تفاصيل اكثرعن عملها، وقد تم تكوين مكتبات لكروموسومات ذبابة الفاكهة والذرة الصفراء وغيرها، ولكن يبقى تكوين مكتبات لكروموسومات الحيوانات الفقرية وبضمنها الإنسان مشكلة معقدة لتعقد مثل هذه الكروموسومات، وتسمى عملية فصل الكروموسوم إلى اجزاء «التشريح الوراثي الدقيق Genetic Microdissection.

3) مكتبات (د ن أ)أ المتكامل cDNA Libararies

يمكن تكوين مكتبات تحتوي الجينات التركيبية النشطة في خلية معينة من خلايا تخليق جزيئات (د ن أ) المتكاملDNA (cDNA) Complementary) باستعمال إنزيمات الاستنساخ المعاكس و (د ن أ) الرسول كقالب، وعندما يتم تكون(د ن أ) المتكامل، فيمكن إدخال جينات معينة (أو اجزاء من جينات) إلى ناقل (د ن أ) DNA Vectorلتتم كلونتها داخل البكتريا.

استعمالات الهندسة الوراثية : Applications of Genetic Engineering

أدت التجارب والابحاث العلمية لاكتشاف كيفية عمل الجينات التي بدأت عام 1900 إلى ايجاد التقنية اللازمة لتكوين(د ن أ)المتحد الجديد (كلونه (د ن أ)) مما أدى إلى فتح المجال واسعاً لاستعمالات الهندسة الوراثية في مجالات تجارية متعددة، وتم حصول العالمين هربرت بوير وستانلي كوهين H. Boyer & S. Colhen رائدي عملية تكوين (د ن أ) المتحد الجديد على براءة اختراع لهذا الاكتشاف عام 1980، مما أدى إلى تكوين اول شركة عالمية تستعمل تقنيات الهندسة الوراثية وهي Genentechعام 1982 وتبعتها شركات أخرى عديدة، ولا تزال تقنيات الهندسة الوراثية في بدايتها، ويأمل الجميع بحدوث تطورات كبيرة خلال السنوات القادمة وتشمل استخدامات الهندسة الوراثية الكثير من المجالات العملية منها:

1) المجالات الزراعية

لقد هجن الإنسان النباتات والحيوانات بصورة مباشرة منذ بدء التاريخ، وقد أدى التقدم الواسع في الهندسة الوراثية إلى تقليص الفترة الزمنية اللازمة لإنتاج ضروب جديدة واعطى الحرية لعلماء الوراثة للقيام بتهجينات حرة غير مقيدة، وقد تم -على سبيل المثال- نقل جين مكلون لبكتريا السالمونيلا Salmonella الذي يجعل البكتريا مقاومة للمضادات الحيوية إلى نباتات التبغ لجعله مقاوم للبكتريا كما زادت الجينات المكلونه المنقولة للنباتات من فعالية التركيب الضوئي وسرعة تثبيت النتروجين.

2) المجالات الطبية والصناعية

تستهلك المصانع والمستشفيات ملايين الاطنان من المواد الكيمياوية سنوياً، وتعد زيادة إنتاج مادة معينة صناعياً بنسبة 1- 2% دون زيادة تكاليف الإنتاج توفيراً وربما يقدر بملايين الدولارات للصناعة.

يتم في الوقت الحاضر إنتاج الكثير من المواد الطبية والكيمياوية باستعمال تقنيات الهندسة الوراثية اهمها:

1) هرمون الانسولين Insulin الذي يستعمله مرضى السكر.
2) العامل الثامن Factor VIII وهو بروتين مخثر للدم يستعمله المرضى المصابين بنزف الدم الوراثي.
3) هرمون النمو في الإنسان Human Growth Hormone الذي يستعمله المرضى المصابين باعاقة النمو.
4) إنزيم تنشيط البلازمينوجين النسيجي Tissue Plasminogen Activation الذي يستعمل لمنع تخثر الدم داخل جهاز الدوران لمرضى الجلطة القلبية.
5) إتاج البومين بلازما الدم مما سيحد من مشاكل ومخاطر الحصول على بلازما ملوثة من المتبرعين بالدم من المرضى.
6) إنتاج الكثير من الامصال واللقاحات ضد الامراض البشرية والحيوانية والنباتية.

7) إنتاج الكثير من البروتينات والهرمونات المفيدة للنبات.

8) إنتاج بكتريا النفط التي تقوم بتحليل البترول المتسرب من ناقلات النفط والبواخر إلى مكوناته الاولية، وقد بدأ إنتاجها تجارياً عام1989.

9) إنتاج ضروب مختلفة من الحيوان والنبات التي تتميز بضخامة جسمها مقارنة مع الضروب الناتجة منها، ولا تزال هذه التجارب مقيدة بعدد من القوانين المحددة لها.

10) إنتاج الانترفيرون وراثياً.تم اكتشاف بروتينات «انترفيرون Interferons» في الخمسينات، وهي عبارة عن بروتينات تنتجها خلايا منيعة في الحيوانات الفقرية عند اصابتها بفيروس، وتنطلق الانترفيرونات من الخلايا المصابة لتلتصق بالغشاء البلازمي للخلايا غير المصابة وتجعلها منيعة من الاصابة بالعدوى من ذلك الفيروس أو من فيروسات اخرى، وقد تم اكتشاف المادة عند ملاحظة الاطباء عدم اصابة الشخص المصاب بفيروس معين بالعدوى من أي فيروس آخر، مما يعني أن وجود فيروس نشط في الجسم يمنع أو يوقف نشاط الفيروسات الاخرى، ولم يستطع العلماء تنقية الانترفيرونات إلا بعد تطور تقنيات الفصل الإنزيمي المختلفة، وذلك لقلة الكمية المنتجة منه من قبل الخلايا المصابة، وقد تمت معرفة أن بروتين انتروفيرون هو بروتين سكري glycoproteinويتكون من 160 حامضاً أمينياً، ويتم إنتاج ثلاثة انواع من الانتروفيرونات من كل حيوان فقري، النوع الأول من خلايا Fibroblast Cells في الانسجة الرابطة، ويفرز النوع الثاني كريات الدم البيضاء، بينما يفرز النوع الثالث الخلايا اللمفية T-lymphocytes، وتعمل الانترفيرونات عند اتصالها بالاغشية البلازمية للخلايا السليمة غير المصابة إذ تقوم بإنتاج إنزيمات معينة خاصة تقوم بتدمير الحامض الرسول التابع للفيروس مما يؤدي إلى منع التعبير الجيني للفيروس داخل خلية المضيف.

تم عام1980 تنقية الجين المسؤول عن إنتاج انترفيرونات كريات الدم البيضاء، وتم تصنيعه وراثياً في أواخر الثمانينات، ولكن لا تزال التجارب مستمرة لمعرفة مدى تأثير الانترفيرونات على الخلايا السرطانية وعلى مرض السرطان في الإنسان.

11) معالجة الامراض الوراثية التي –رغم ندرتها– فإن عدد المصابين بها كبيراً للغاية، حيث يولد طفلان مريضان وراثيان من كل 100 طفل في القلب أو تشوهات الوجه، أو امراض لا علاج لها مثل نزف الدم الوراثي وامراض العتة الوراثية، وهناك عدد من الابحاث التي تهدف إلى محاولة علاج الجينات المسببة لهذه الامراض عن طرق استبدالها أو حذفها، وقد بدت بوادر جيدة لنجاح مثل هذه الاساليب ، ولكن الجهاز الجيني الوراثي معقد للغاية مما يجعل الطريق صعباً للغاية.

مخاطر استعمال الهندسة الوراثية الحياتية

Biohazards of Genetic Engineering

سِنّت جميع حكومات العالم العديد من القوانين لحماية شعوبها من المشاكل البيئية الصحية التي يمكن إنتاجها من الكائنات الحية المَهنْدَسة وراثياً، لان تقدير آثار اطلاق كائنات حية حاوية لجينات غريبة يجب أن يحسب بدقة، خاصة أن معظم الشعوب لا زالت تواجه –مشاكل عديدة– أغلبها زراعية ناتجة من الاستعمال الخاطيء للعلوم الحياتية،ومن أمثلتها : المشاكل الصحية التي سببها استعمال د . د. ت DDT لمكافحة الافات الزراعية، والمشاكل الصحية التي سببتها عمليات نقل الادغال من منطقة إلى اخرى، ونشر بعض الحشرات –كالخنافس اليابانية–في مناطق بيئية لتقضي على آفات زراعية فتحولت إلى آفات زراعية بدورها.

يجب حساب النتائج الاقتصادية والبيئية المتوقعة من استعمال الكائنات الحية المهندسة وراثياً موازنتها بدقة مع المخاطر المتوقعة، حيث تستفيد البشرية –صحياً واقتصادياً– عند ادخال «جينات غريبة من كائن آخر «الى كروموسومات نبات معين لجعله يقاوم مدى واسع من الافات الزراعية، مما يؤدي إلى تقليل استعمال المبيدات الكيمياوية التي يعتبر معظمها ضاراً أو ساماً للإنسان، اضافة لتشجيع نمو ذلك النبات دون الحاجة لاستعمال كميات كبيرة من المخصبات والاسمدة، فضلاً عن أن وجود الجينات الغريبة ستمنح ذلك النبات مقاومة وراثية ضد الامراض.

يمكن استعمال تقنيات متعددة ضمن مجال «الهندسة الوراثية» لإنتاج انواع عديدة من نبات واحد، ثم زيادة التنوع الجيني في الاجيال التالية من خلال ادخال «جينات غريبة» إلى كروموسومات ذلك النبات، مما يجعل الزمن الذي كان يستغرق لإنتاج انواع جديدة من النبات يتقلص باستعمال التقنيات الوراثية، ولكن ما مدى خطورة ادخال «جينات غريبة» إلى الكائنات الحية؟، وهل يمكن ضمان عدم حدوث طفرة وراثية في تلك الجينات ستؤدي إلى تحويل الكائن الحي -تحت التجربة- إلى كائن صفر لا يمكن السيطرة عليه في المستقبل؟

تعد الكائنات الحية - سواء كانت نباتات اوحيوانات أو احياء مجهرية- خطرة وضارة إذا تميزت بقدرته على التكاثر الذاتي والانتشار، فالنبات الذي لا يستطيع النمو في الحقول المجاورة لحقله لا يعد خطراً، والاحياء المجهرية التي تقتل نبات معين نتيجة رشها عليه -مختبرياً- ولا تؤثر على النباتات المجاورة لا تعد خطراً أيضاً.

النباتات:

لا تعد تقنية ادخال جينات غريبة على النبات حديثة، فلقد تم ادخال مثل هذه الجينات -منذ عصور ما قبل التاريخ- إلى النباتات بطريقة «الاقلام»، ولم يحدث استعمال طريقة «الاقلام» قديماً أو حديثاً مشاكل جدية، ومعظم ضروب النباتات ذات الإنتاج المرتفع -في الوقت الحاضر- مثل نباتات القمح والشعير والارز والذرة الصفراء - هي ضروب استحدثت من التضريب المستمر بين ضروب النباتات المختلفة، أي من خلال ادخال جينات غريبة من ضرب نباتي لآخر، واستعمل المزارعون -منذ الأزل- عمليات التضريب لإنتاج نباتات تتميز بالمحصول الوفير أو بمقاومة الامراض ، كما تم إنتاج نباتات معينة باستعمال «الطفرات الوراثية» في مزارع تجريبية خاصة، وقد تم إنتاج جميع هذه النباتات دون اللجوء إلى تقنيات الهندسة الوراثية الحديثة.

إن المشكلة الاساسية التي تهدد زراعة أي محصول حقلي هي انتشار الادغال ضمن الرقعة الزراعية، إذ أن التجارب الحديثة اثبتت أن انتشار دغل جديد بمواصفات تتيح له الانتشار على حساب الادغال المحيطة به يستلزم تفاعل الاف من الجينات ليصبح خطراً يهدد الزراعة، خاصة أن «سياسة التنافس بين الادغال» معروف ومفهومة في الوقت الحاضر، ولهذا

فالفرص قليلة أن يتيح التدخل الهندسي الوراثي إنتاج مثل هذا الدغل الضار، فضلاً عن أن معظم تجارب الهندسة الوراثية الحقلية هي لغرض الحصول على منتوج مرتفع من النباتات الاقتصادية الهامة (مثل القمح والشعير والرز والذرة)، ومن جهة اخرى، فإن التغيرات الوراثية – وبضمنها الطفرات– تحدث باستمرار على الادغال، فاستعمال المبيدات الكيمياوية ضد الادغال سبب حدوث مناعة تدريجية ضد هذه المبيدات، بحيث يعد ايجاد مبيد كيمياوي لدغل معين مشكلة معقدة، وقد حدثت نفس المشكلة مع مبيدات الحشرات التي استطاعت الحشرات –تدريجياً– إن تكون صناعة ضدها، ومن هنا، فإ نشوء المشاكل الوراثية للنباتات قد تم قبل استعمال تقنيات الهندسة الوراثية وبواسطة تقنيات كلاسيكية، ومن المحتمل أن تكون المناعة المكتسبة ضد مبيد معين لدغل أو حشرة قد نشأت من حدوث طفرة نقطية لجين معين واحد فقط.

إن تحور نبات مفيد –كالحنطة مثلاً– إلى نبات مضر بواسطة تقنيات الهندسة الوراثية هو من الامور الصعبة التحقيق –ان لم تكن مستحيلة–. ولكن هناك احتمال ضعيف أن تنتج النباتات المهندسة وراثياً مواد ثانوية سامة خطرة على الانسان، ولهذا لا بد من استعمال تجارب تغذية النبات للحيوانات قبل طرح منتوج النبات في الاسواق، علماً أن عمليات التضريب التقليدية تنتج مثل هذه النباتات، فمثل هناك انواع من ضروب الذرة الصفراء والبطاطا المنتجة لبعض البروتينات السامة مما يستلزم اجراء عمليات تنقية لسموم هذه النباتات قبل تعليبها وطرحها في السوق.

يعد النبات المهُنَدَس وراثياً نباتاً جديداً في البيئة، وتأقلم أي نبات مع بيئته سيؤدي إلى انتشاره – واحياناً بصورة مفزعة–، مع النباتات المزروعة في البيئة سابقاً لا سيما أن ادخال نبات جديد إلى نفس البيئة قد يولد عمليات تنافس غير طبيعية، ولكن يدحض مثل هذا الرأى حقيقة أن معظم النباتات الاقتصادية وفي معظم دول العالم هي ضروب جديدة قد دخلت هذه الدول من دول اخرى، وتتوفر لدى وزارة زراعة أي دولة بذور نباتات – اتت من مختلف دول العالم–. وتتم زراعتها دون أي قيود ورغم ذلك فلم يحدث أن شكلت مثل هذه النباتات مشاكل بيئية إلا نادراً، ومن هنا فمن المتوقع أن لا تشكل النباتات المهندسة وراثياً مشاكل بيئية ايضاً.

الاحياء المجهرية:

تمت تنمية أنواع عديدة من الأحياء المجهرية في السنوات الأولى من القرن العشرين وأصبحت نواة لصناعة جديدة، فتم إنتاج المضادات الحيوية والمذيبات والفيتامينات والحوامض الأمينية والرايزبيوم Rhizobium والبكتريا النتروجينية Azobacterوالخمائر ، كما تمت تنمية - في بعض الصناعات- احياء مجهرية مطفرة . ولم تسبب أي من هذه الاحياء المجهرية الصناعية مشاكل بيئية أو صحية لا يمكن السيطرة عليها، لان وظيفة الاحياء المجهرية في الطبيعة التخلص من الفضلات غير المرغوب فيها، حيث تحلل المواد الفاسدة والعفنة في الغابات والجداول والحقول، كما وان وظيفة الاحياء المجهرية المصنعة من بكتريا وفطريات وغيرها هي لإيجاد وسائل خاصة للتخلص من النفط والمخلفات الكيمياوية.

لا يوجد أي سبب علمي للاعتقاد أن ادخال جينات غريبة إلى داخل الاحياء المجهرية سيسبب خطورة على مثل هذه الاحياء المجهرية، كما لا يوجد سبب للاعتقاد بأن الاحياء المجهرية الخطرة مثل rClostridium tatani ستزداد خطورته في حالة اضافة جينات غريبة له، وذلك لان الاحياء المجهرية تتبادل -بصورة مقصودة أو غير مقصودة- جيناتها من خلال البلازميدات والفيروسات اثناء تواجدها في الطبيعة، كما أن الاحياء المجهرية المهندسة وراثياً لا تستطيع السيطرة على المنطقة التي تنتشر فيها وذلك نظراً لوجود أحياء مجهرية سابقة مستوطنة في نفس المنطقة، والحقيقة المعروفة أن الحي المجهري الذي ينمو بسرعة في المختبر ينمو ببطء شديد في الطبيعية، إضافة إلى أن قابلية بقاءه حياً في الطبيعة أمر مشكوك به.

أثبتت التجارب الوراثية أن فرصة تحول حي جهري غير خطر إلى حي مجهري خطر بعد هندسته وراثياً هي فرصة ضئيلة، لأن التجارب مع الاحياء المجهرية المعدية أثبتت أنه لا بد من وجود عدد من الجينات ذات صفات معينة -رغم عدم كونها اليلات متعددة- ليتحول الحي المجهري إلى حي مجهري مضر يصيب بالعدوى أولاً، ثم على ذلك الحي المجهري البقاء حياً خارج جسم المضيف ثانياً، ثم عليه الانتقال بنجاح إلى داخل جسم المضيف ثالثاً، ولهذا فان عملية ادخال جينات من حي مجهري مضر إلى المجموع الوراثي لحي مجهري مفيد، لا تجعل من الاخير معدياً رغم انه سيسبب امراض داخل المختبر، ولكنه لن يستطيع البقاء حياً في

الطبيعة، ومن افضل الامثلة على ذلك ، قيام العديد من الاحياء المجهرية الضارة باعطاء جيناتها إلى بكتريا القولون، ولكن بكتريا القولون لم تصبح ضارة على الاطلاق.

هناك اعتراض بأن الجينات الغريبة تعطى بتركيز مرتفع إلى الحي المجهري لتحويله من حالة إلى اخرى، ولكن يتم في الواقع –سنوياً– اضافة عدد كبير من الاحياء المجهرية –من خلال الاسمدة العضوية– إلى النباتات دون أن تسبب اضراراً فيها، كما أن هناك حالات خطرة لم تتدخل فيها الهندسة الوراثية، فاضافة الاسمدة الكيمياوية واضافة المبيدات بمختلف انواعها قد حفز نمو العديد من الاحياء المجهرية في التربة وتغيير صفاتها وإحداث طفرات وراثية فيها دون أن تتحول هذه الاحياء المجهرية إلى احياء مجهرية خطرة.

التجارب الحقلية المختبرية

يجب اجراء تجارب حقلية بعد التجارب المختبرية على أي مواد كيماوية أو بيولوجية تستعمل في الحقول والمزارع كأسمدة أو مخصبات أو مبيدات أو غيرها، حتى وان كانت هذه المادة الكيمياوية أو البيولوجية محورة قليلاً عن مادة قد اثبتت فائدتها في الحقول، وان كانت جميع التجارب قد اثبتت أن المادة المحورة قليلاً عن مادة مفيدة ليست خطرة.

ان اجراء التجارب الحقلية بعد التجارب المختبرية ضرورة ملحة، فاستطاعة بكتريا معينة زيادة إنتاج محصول الذرة في البيوت الزجاجية ليس ضماناص على أن هذه البكتريا لن تسبب اضراراً لنباتات اخر من نباتات الحقل، كما أن اختلاف التربة واختلاف معاملتها واختلاف الظروف الجوية هي عوامل أساسية للتأثير على معدل سرعة النمو وزيادة أو نقصان عدد أفراد العشيرة، فحي مجهري يستطيع تحليل وتحطيم نبات في حالة وجوده بكثافة 10 خلايا للغرام في التربة، بينما يحتاج حي مجهري آخر كثافة مليون خلية للغرام في التربة ليؤءي ذلك الضرر.

وأخيراً، تتحرر ملايين (د ن أ) المتحدة إتحاداً جديداً والمتكونة طبيعياً يومياً إلى التربة، وتندمج مع(د ن أ) كائنات حية اخرى، ويحتاج الكائن الحي ملايين العمليات المعقدة –جينية وإنزيمية– ليتحول إلى كائن حي خطر، ولهذا فليس من المحتمل أن تسبب تجارب الهندسة

الوراثية اخطاراً مفزعة، لا سيما أن تجارب الإنسان واستعماله لمواد كيمياوية وبيولوجية لوثت البيئة –قبل اكتشاف تقنيات الهندسة الوراثية– قد سببت مشاكل خلال عدة سنوات لا تسببها تقنيات الهدنسة الوراثية، ولهذا فان القلق لا داعي له بخصوص الهندسة الوراثية.

المرض او الحالة	الدواء المنتج بتقنية الهندسة الوراثية
مرض السكر*	الانسولين.
تصلب شرايين الدم Atherosclerosis	عامل نمو مشتق من كريات الدم الحمراء (PDGF)
	الانترفيرون
الأمر الفيروسية:	=
الانفلونزا	=
التهاب الكبد Hepatitis	=
شلل الأطفال Polio	=
البرد Common Cold Herpes	الانترفيرون
السرطان:	=
سرطان الليمف	=
HodgKin`s disease	=
سرطان الدم.	HumanChorionic gonadatropin
سرطان الثدي	
اضطرابات المبيض Anovulation	هرمون النمو البشري.
	الانكيفالينEnkephalin
التقزم*	الاندورفينEndorphin
الالم .	هرمون النمو البشري
الجروح والحروق	هرمون
الالتهابات	الادرينو كورتيكوتروفيك Adrenocorticotrophic hormone
الامراض الروماتزمية *	=
اضطرابات العظام*	كالسينونين Calcitonin
اضطرابات العظام*	هرمون الباراثايرويد Parathyroid hormone
تلف الاعصاب	عامل نمو الاعصاب (NGF)
فقر الدم	اريثروبويتين. Erythropoietin
البواسير	=
نزف الدم الوراثي*	عامل التخثر رقم 9,8.
تخثر الدم	اليوركاينيز Urokinase
الصدمة*	\البومين مصل الدم.
الاضطرابات المناعة	السايتوكاينيز Cytokinase.

*** امراض تعالج حايا ب٣الادوي٢ة المذكورة اعلاه جدول رقم (2) :**
الامراض التي تعالج بالأدوية المنتجة بتقنية الهندسة الوراثية.

إسم المادة	عدد الاحماض الامنية فيها	اهميتها الطبية
	7	تحفيز الذاكرة والتركيز
كوليسيتو كاينين	33	تثبيط الشهية.
بومبيسين	10	تثبيط الشهية.
سوماتوستاتين	14	السيطرة على إطلاق الهرمونات من الغدة النخامية مما يسيطر على الاخصاب والانجاب.
	32	يستعمل في اضطرابات العظام
كالسيتونين ادرينوكورتيكوتروبيك	39	المحافظة على النمو الطبيعي للغدد الادرينالية وتحفيز انتاج الهرمونات الاخرى. كما ويستعمل في الاضطرابات الروماتزمية والحساسية والتهابات العيون.
انكيفالين.	5	تسكين الالام.
اندروفين	31	تسكين الالام بقوة تفوق المورفين بـ 1200 مرة.
داينورفين	17 =	

جدول رقم (2) : الهرمونات الممكن إنتاجها بواسطة الهندسة الوراثية.

مراجع الفصل الثاني عشر

Adams. R.J. Nature, 297 (1982) 327.

Anderson, S. et al, Nature, 29, (1981) 465.

Anholt, R., Trends Biochem. Sci., 6 (1981) 288.

Cohen, S.N., Sci. Amer., 233 (1975), 24.

Coss, R.G., Science, 200 (1978), 787.

Crick, F.H.C., Nature, 227 (1970) 561.

Fiddes, J.C., Sci. Amer., 237 (1977) 54.

Godson. G.N. et al, Nature, 276 (1978) 236.

Grivell, L.A., Sci. Amer., 248 (1983) 78.

Itakura, K., Trends Biochem. Sci., 5 (1980) 114.

Maxam. A. M. and Gilbert, W., Proc. Natl. Acad. Sci., 74 (1977) 560.

Nathans, D. and Smith, H.O., Ann. Rev. Biochem., 44 (1975) 273.

Sanger, F. et al, j. Mol. Biol., 162 (1982)729.

Watson. JD., Cell, 16 (1979) 777.

Ziecker, R. S. and Lanolo, L., Science, 231 (1986) 574.

الفصل الثالث عشر

الوراثة السايتوبلازمية

Cytoplasmic Inheritance

- مقدمة.
- التأثير الأمي.
- وراثية العضيات.
- الوراثة المعدية.

الفصل الثالث عشر

الوراثة السايتوبلازمية

Cytoplasmic Inheritance

أظهرت تقارير بحثية عديدة متفرقة - خلال تاريخ الوراثة الطويل- وجود انحراف واضح عن قوانين الوراثة المندلية، خاصة المبدأ المدني القائل «يقوم النمط الوراثي بإنتاج النمط المظهري Genotype produces phyenotype»، إذ أن التقارير أوضحت وجود تأثير خارجي يؤثر على النمط المظري للأجيال الناتجة، وقد تم في الماضي إهمال هذه التقارير التي بدأت بالظهور منذ عام 1905 ، ولكن الفهم العميق للوراثة الجزيئية واكتشاف د ن أ المايتوكندريا والكلوروبلاست، أدى بالعلماء إلى إعادة دراسة هذه التقارير والكشف بواسطتها عن أحد مميزات وراثة الكائن الحي، وتم إطلاق اسم «الوراثة السايتوبلازمية، أو الوراثة اللامندلية، أو الوراثة اللاكروموسومية Cytoplasmic or Non-Men-Mendelinan or Extrachromosomal Inheritance" « على ذلك النوع من الوراثة الذي تنحرف أنماطه المظهرية انحرافاً مندلياً واضحاً، مما يؤدي إلى تأثر الأنماط الوراثية تأثراً خارجياً غير مندلي.

هناك ثلاثة أنواع من المؤثرات التي تؤثر على النمط المظهري للكائن الحي في «الوراثة السايتوبلازمية» وهي:

أ) التأثير الأمي الناتج عن تأثير نواتج الجينات النووية المخزونة في سايتوبلازم البيضة المخصبة خلال فترة النمو الأولى.

ب) التأثير الناتج عن وجود الحوامض النووية في المايتوكوندريا والكلوروبلاست.

ج) التأثير الناتج عن وجود تعايش سلمي بين بعض الأحياء المجهرية والخلايا حقيقية النواة.

أ) التأثير الأمي Maternal Influence

يقصد بالتأثير الأمي أن النمط المظهري للجنين يتأثر بالنمط الوراثي للأم فقط -وليس الأب- مما يشكل انحرافاً عن قوانين الوراثة المندلية التي يكن فيها تأثير الأب مساوياً لتأثير الأم، ويمكن تفسير «التأثير الأمي» بحدوث عملية خزن لعدد من النواتج الجينية في سايتوبلازم البيضة التي ستؤثر على الطراز المظهري للجنين بعد عملية الإخصاب، ويمكن إعطاء ثلاثة أمثلة عن التأثير الامي وهي كما يأتي:

1) العين الحمراء في عث الطحين Red eye in Ephestia

يكون ليرقة حشرة عث الطحين Ephestia kuehniella من النوع البري Wild type جلد منقط وعيون رمادية، بينما يكون ليرقة الحشرة الطافرة mutant جلد قليل النقاط وعيون حمراء.

عند تضريب ذكر رمادي العين سائد الصفة هجين بأنثى حمراء العين متنحية الصفة، فإن نسبة العيون الرمادية إلى الحمر ستكون1:1 نسبة مندلية)، ولكن عند تضريب ذكر أحمر العين بأنثى رمادية العين هجينة، فإن جميع أفراد الجيل الأول سيكونون حمر العيون - علماً أن صفة العين محمولة على كروموسوم جسمي وليس جنسي-، وكما يلي:

P_1	aa	x	Aa	Aa	x	aa
	أنثى حمراء العين		ذكر رمادي العين	أنثى رمادية العين		ذكر أحمر العين
F_1	Aa	+	aa	Aa	+	aa
	إناث وذكور رمادية العين		إناث وذكور حمر العيون	ذكور وإناث رمادية العين		

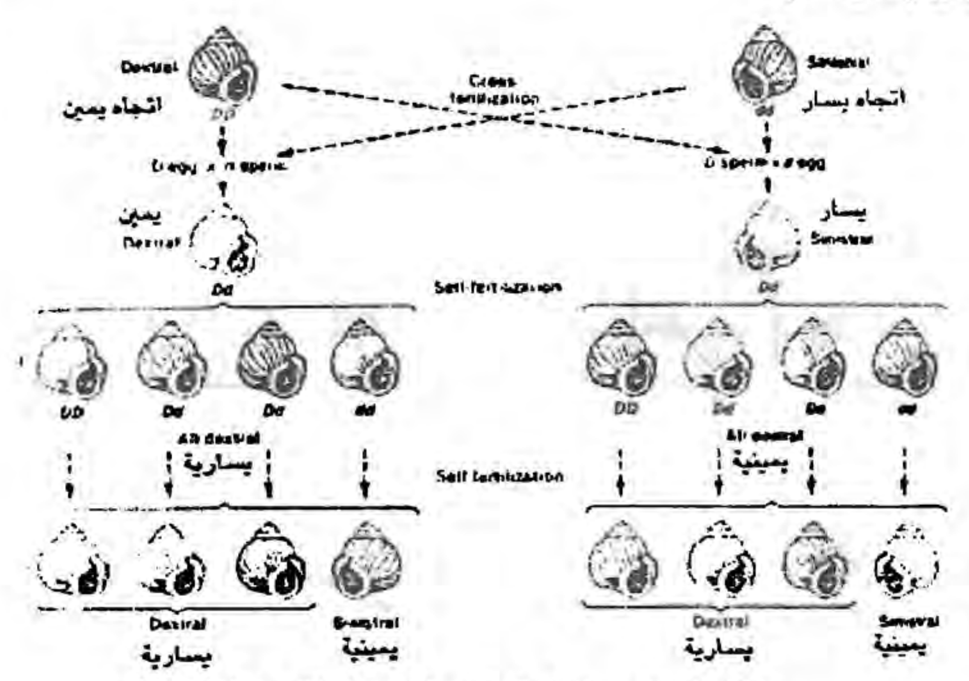
والتفسير لهذه الظاهرة كما يأتي:

يسبب الجين السائد A تكون الصبغة الرمادية (أو إنزيم الصبغة) المسؤولة عن لون العين في سايتوبلازم البيضة، ولهذا فإن بيوض الجيل الحامل للنمط الوراثي aa (والذي أمه تحمل Aa) تحوي كمية كافية من الصبغة بحيث يكون لون عيونها رمادياً، ولكن -وباستمرار

نمو اليرقة إلى حشرة كاملة -يتم تخفيف هذه الصبغة، ولهذا يتحول لون عين الحشرة البالغة aa من الرمادي إلى الأحمر.

2) حلزونة القوقع Limnaea coiling

تمثل حلزونة صدفة القوقع Limnaea peregra تأثيراً أموياً دائماً على الحيوان، حيث تؤثر الأم على اتجاه تحلزن الصدفة إلى اليمين (باتجاه عقرب الساعة Dextral) وبحيث تكون الفتحة التي يخرج منها الحيوان إلى اليسار، أو تؤثر الأم في حلزنة الصدفة إلى اليسار (عكس اتجاه عقرب الساعة sinistral وبحيث تصبح الفتحة التي يخرج منها الحيوان إلى اليمين (شكل13-1).



(شكل13-1): وراثة الحلزنة في القوقع كمثال عن التأثير الأمي

يعتمد اتجاه حلزنة صدفة القوقع -واعتماداً على معظم الأبحاث- على اتجاه وشكل المغزل في أول انقسام اختزالي بعد الإخصاب، علماً أن الحلزنة باتجاه اليمين سائدة على الحلزنة باتجاه اليسار (Dيسود على S).

يتأثر شكل واتجاه المغزل في البيضة المخصبة بنواتج جينات البيضة المخزونة في

السايتوبلازم، ولكن لا تزال الأبحاث العلمية الوراثية قاصرة عن فهم نوع الجينات التي تسبب حلزنة القوقع.

يتم تضريب القوقع تضريباً ذاتياً -لكونه خنثى-، ولكن في حالة تضريب خارجي لقوقع يميني التحلزن مع قوقع يساري التحلزن، فإن أفراد الجيل الأول ستشابه في تحلزنها «الأم» التي أتت منها البيوض - انحراف عن النسبة المندلية-، ولكن نسبة أفراد الجيل الثاني الناتجة من التلقيح الذاتي لأفراد الجيل الأول ستكون نسبة مندلية (1:3) كما في شكل (1-13).

3) اجنة ذبابة الفاكهة Drosophilla Embryogenesis

يؤدي انعدام جين معين -أو نواتجه- في ذبابة الفاكهة إلى تأثير مميت بعد الإخصاب، وهو جين متصل بالجنس متنحي يدعى fu (fused) المسبب لعقم جزئي واتحاد شريانين رئيسين في جناح الذبابة معاً.

	(أ)	(ب)	(ج)
P_1	fu/fu x fu/1	fu/+ x fu/1	fu/fu x +/1
	أنثى متنحية - ذكر متنحي	أنثى طبيعية - ذكر متنحي	أنثى متنحية - ذكر طبيعي
	↓	↓	↓
F_1	fu/fu x fu/1	fu/fu x fu/1	fu/+ x fu/1
	أنثى تموت - ذكر يموت	أنثى تعيش - ذكر يعيش	أنثى تعيش - ذكر يموت
		+fu/+ + +/1	
		أنثى تعيش - ذكر يعيش	

والتفسير المنطقي الوحيد عند المقارنة بين الذكر fu/1 الناتج من أ (يموت) والناتج من ب (يعيش) والناتج من ج (يموت)، وكذلك عند المقارنة بين الأنثى fu/fu الناتج من أ

(تموت) وتلك الناتجة من ب (تعيش)، وبأن وجود أليل سائد في الأم، سيؤدي إلى إنتاج نوع من الإنزيمات أو البروتينات التي سيتم خزنها في البيضة مما يمنح الجنين حماية من الموت ويؤدي به إلى النمو الكامل رغم عدم احتواءه (أو فقدانه) الجين السائد.

ب) وراثة العضيات Organelle Heredity

تحوي بعض عضيات الخلية (مثل المايتوكوندريا والكلوروبلاست) على حوامض نووية مستقلة في أنماطها الوراثية عن النمط الوراثي لـ (د ن أ) النواة، وتحوي العديد من البكتريا على (د ن أ) في البلازميدات والمستقلة وراثياً عن النمط الوراثي لكروموسوم البكتريا، وهذه الحوامض النووية تؤثر – بصورة أو بأخرى– أحياناً على النمط المظهري للكائن الحي، ويمكن إعطاء ثلاثة أمثلة عن ذلك، وهي فيما يأتي:

1) تاثير الكلوروبلاست على نبات الذرة الصفراء Chloroplast infleuence on Maize

توجد ثلاثة أنماط مظهرية في نبات الذرة الصفراء تحمل أوراقاً خضر ومبرقشة وبيض على التوالي، ويتم التأثير على وراثة الأنماط المظهرية من قبل:

1) الحامض النووي معدوم الأوكسجين Ch1 DNA في الكلوروبلاست.

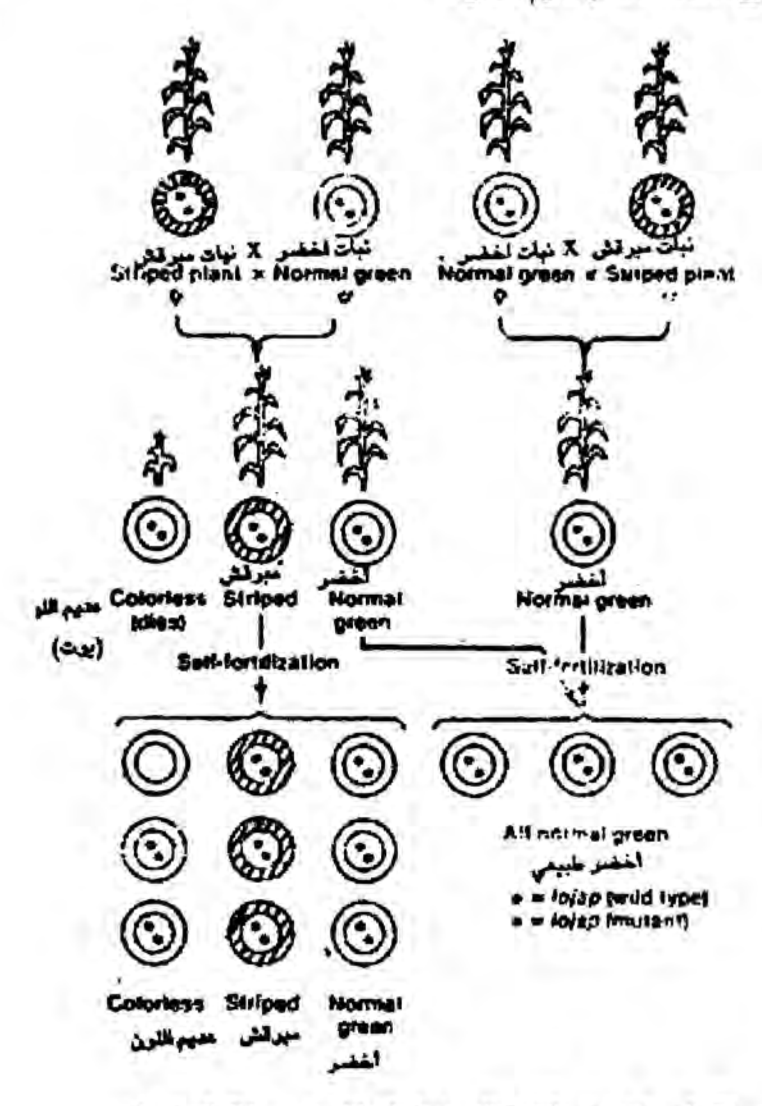
2) جين نووي يقع في المجموعة الارتباطية السابقة يدعى iojap (ij)

يتم إنتاج كامل نباتات الجيل الأول الحاملة لأوراق خضر اللون عند تضريب أنثى حاملة لأوراق خضر مع ذكر حامل لأوراق مبرقشة، ولكن يتم إنتاج الأنماط الظاهرية الثلاثة (خضر ومبرقشة وبيض) عند تضريب أنثى مبرقشة مع ذكر أخضر (الشكل 2 - 13).

لا يمكن تفسير هذه الظاهرة إلا من خلال تأثير(د ن أ) الكلوروبلاست على البيضة قبل إخصابها. ولكن موت بعض النباتات البيض الناتجة من تضريب الذكر الأخضر والأنثى المبرقشة لا يمكن تفسيره إلا من خلال وجود تأثير جيني آخر، يعتقد الكثير أنه تأثير الجين ij الموجود في النواة.

2) المستعمرات المحورة الصغيرة في الخميرة petites in Yeast

تفتقر الخمائر المطفرة من نوع Sacharomyces cerevisiae إلى فعالية الإنزيم التنفسي «سايتوكروم أوكسيديز Cytochrome oxidase» الموجود في المايتوكوندريا والذي يقوم (د ن أ) المايتوكوندريا mTDNA بتنظيم فعاليته.



شكل (13- 2): وراثة التبرقش في الذرة الصفراء كمثال عن وراثة العضيات

تتميز مستعمرات هذا النوع من الخمائر بصغر حجمها لافتقارها طاقة التنفس الهوائي ولتشوه نظام نقل الألكترونات فيها. ولهذا يتم حصولها على الطاقة من تحلل السكر لا هوائياً، وهذا يؤدي بالمستعمرة إلى فقدان جزء كبير من المايتوكوندريا فيها.

يمكن تقسيم المستعمرات المحورة الصغيرة إلى ثلاثة أنواع (شكل23-2) هي:

أ- المستعمرات الفاصلة Segregational petites: تنطبق على هذا النوع من المستعمرات قوانين مندل الوراثية، حيث يتم إنتاج سبورات كيسية ascospores اعتيادية ومحورة بنسبة 1:1 عند تضريب مستعمرة طبيعية بأخرى محورة.

ب- المستعمرات المعتدلة Neutral petites : يتم إنتاج سبورات كيسية طبيعية عند تضريب مستعمرة طبيعية بأخرى محورة، ويعود السبب في ذلك إلى انعدام د ن أ مايتوكوندريا المستعمرات المحورة تماماً أو فقدانه بكميات كبيرة، مما يتيح المجال لـ د ن أ مايتوكوندريا المستعمرات الطبيعية للسيطرة على جميع التفاعلات وهذا يؤدي إلى إنتاج سبورات كيسية طبيعية.

ج- المستعمرات المعطلة (القامعة) Suppressive petites: يتم إنتاج سبورات كيسية محورة عند تضريب مستعمرة طبيعية بأخرى محورة، وهناك نظريتان حول كيفية استطاعة المستعمرات المحورة عديمة (د ن أ) المياتوكوندريا قمع نشاط (د ن أ) مايتوكوندريا المستعمرة الطبيعية (علماً أنه لا يوجد تفضيل بين النظريتين) هما:

1- ينقسم أو يتضاعف (د ن أ) المايتوكوندريا في المستعمرات الطبيعية بسرعة شديدة، مما يؤدي إلى حدوث عدد من الطفرات التي تقمع نشاط د ن أ المايتوكوندريا في المستعمرة الطبيعية.

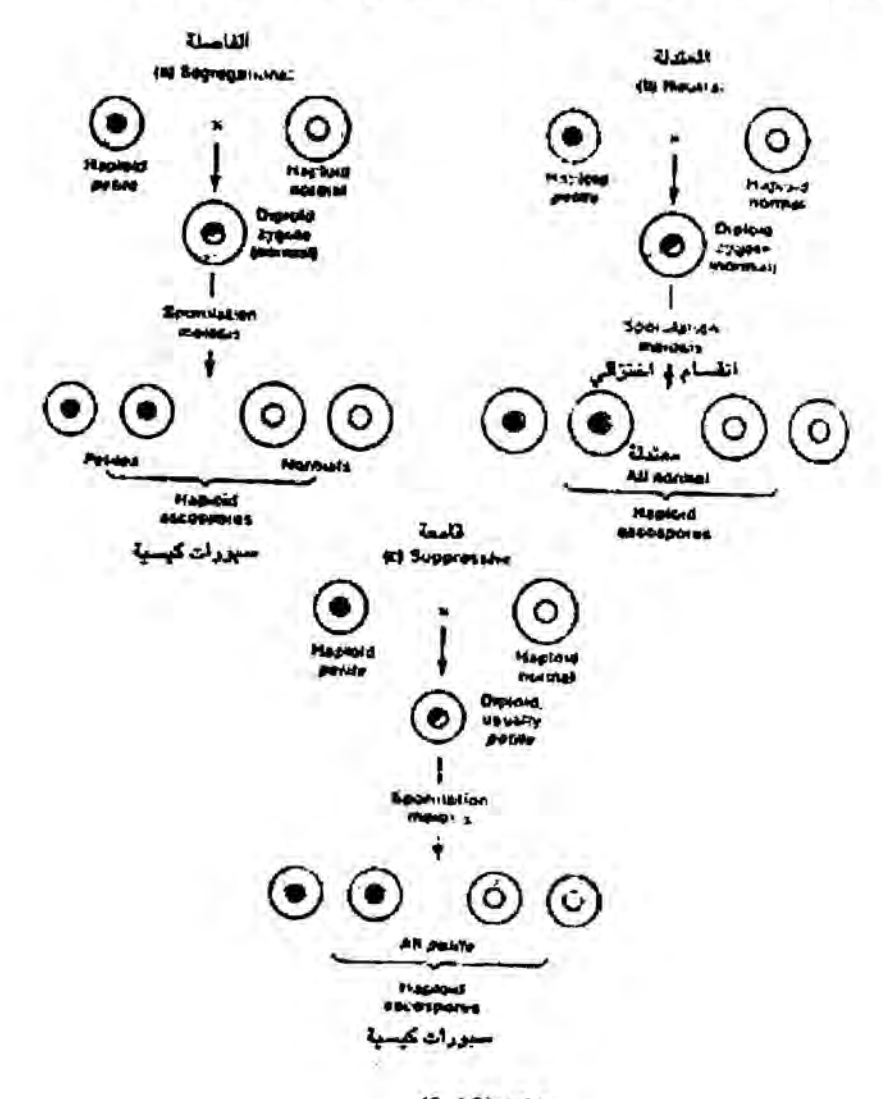
2- يحدث اتحاد بين د ن أ مايتوكوندريا المستعمرة الطبيعية ومثيله في المستعمرة المحورة، مما يؤدي إلى حدوث أخطاء، وتكون سبورات كيسية محورة.

3) تاثير البلازميدات في البكتريا Plasmids influence in bacteria

تتواجد في البكتريا جزيئات (د ن أ) صغيرة حلقية لها القابلية على التكرار الوراثي بمعزل عن (د ن أ) الكروموسومي تدعى «البلازميدات» - انظر الفصل الخامس عشر-،

ويستطيع البلازميد أن يمنح المقاومة للبكتريا ضد الكثير من المضادات الحيوية، كما يستطيع الانتقال بحرية بين العديد من أنواع البكتريا (الشكل 15-2).

تقوم البلازميدات بالمساعدة في عملية إخصاب البكتريا والمساعدة في تكوين الأهلاب وحماية البكتريا ضد بعض أنواع الإشعاع أو المساعدة في إنتاج السموم البكتيرية.



شكل(3-13)

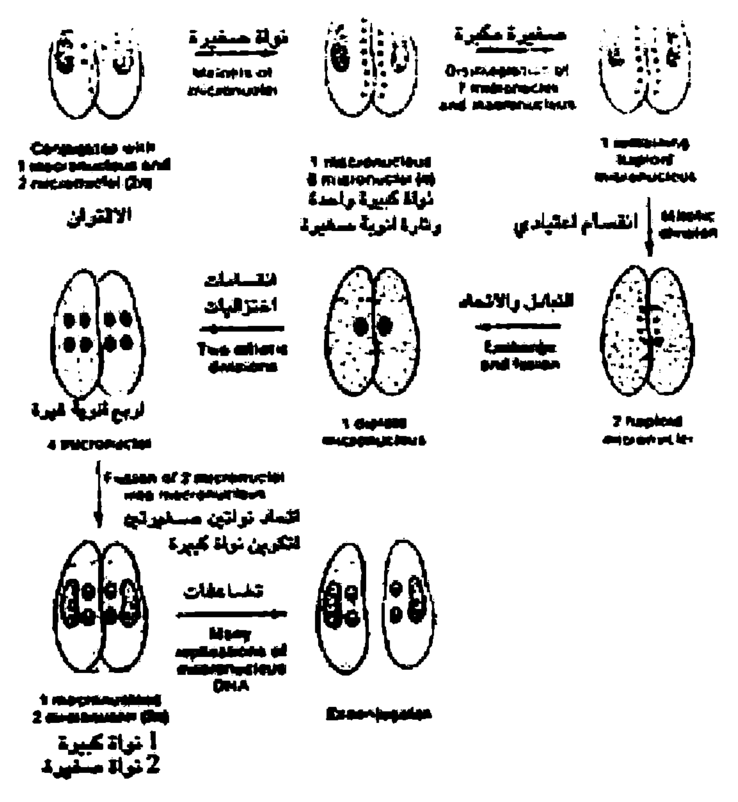
المستعمرات المحورية المطفرة الثلاثة فب الخميرة والمؤثرات على عمل المايتوكنريا فيها.

ج) الوراثة المعدية Infectious Heredity

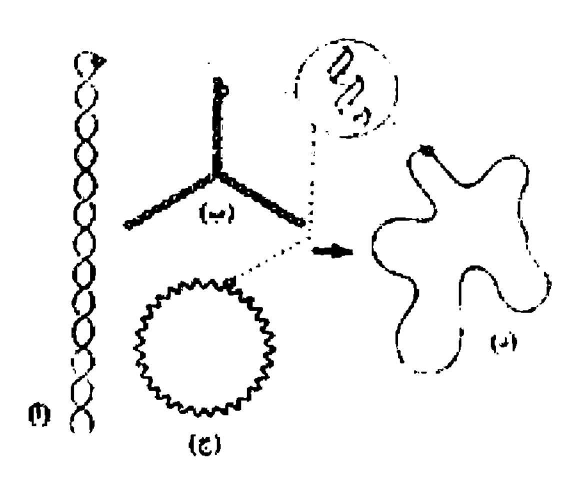
هناك العديد من الأمثلة حول الأنماط المظهرية للكائنات حقيقية النواة والتي تتأثر نتيجة غزو البكتريا وغيرها من الأحياء المجهرية لخلايا هذه الكائنات، ويتواجد الحي المجهري بصورة تعايشية مع الخلية حقيقية النواة، وتتواجد معظمها في سايتوبلازم البيوض، ومن الأمثلة على الوراثة المعدية ما يلي:

1) وجود جزيئات الكابا في البراميسيوم Kappa particles in paramecium

هناك أحد ضروب براميسيوم أوريلا Paramecium aurelia يدعى «الضرب القاتل Killar strain» لكونه يفرز – للمحيط الخارجي مادة سامة تدعى براميسين paramecin تقوم بشل أو قتل الضروب الأخرى.



شكل(3-14) : الاقتران في البراميسيوم



شكل(13-5) : نتائج الاقتران بين الضرب القاتل والضرب الحساس

2) الحساسية إلى CO_2 في ذباب الفاكهة Sensitivity to CO_2 in Drosophilla

لا يظهر النوع البري Wild strain حساسية تجاه CO_2 عكس أحد الانواع الطافرة، وعند تضريب ذكور برية غير حساسة مع إناث حساسة، فإن جميع الجيل الناتج سيكون حساساً لغاز ثاني اوكسيد الكربون، بينما إذا تم تضريب ذكور برية حساسة مع إناث غير حساسة، فإن معظم الجيل الناتج يكون غير حساس لـ CO_2، ولهذا اعتقد أغلب العلماء أن انتقال الحساسية هو نوع من «التأثير الأمي»، ولإثبات ذلك التأثير، فقد تم تضريب إناث حساسة بذكور غير حساسة لأجيال عديدة لإبدال جميع كروموسومات الأم بكروموسومات أبوية ولكن -رغم ذلك- فإن جميع الأنماط المظهرية الناتجة من الأم استمرت حساسة لـ CO_2 مما يؤكد أن انتقال الصفة كان بمعزل عن توارث الكروموسومات النووية. وقد تبين -بعد المزيد من التجارب- أن وجود الحساسية يعود لوجود «فايروس سكما Bacteriophage» الذي يعيش في سايتوبلازم بيوض ذبابة الفاكهة، مما يؤدي إلى انتقاله بصورة مستمرة عبر الأجيال.

فشلت جميع تجارب نقل الفيروس (وهو أصغر من فيروس كابا) إلى بيوض حشرات أخرى مما يدل على وجود جين معين في المجموعة الارتباطية لذبابة الفاكهة يساعد على إبقاء وجود هذا الفيروس.

3) النسبة الجنسية في ذبابة الفاكهة Sex-ratio in Drosophilla

يقوم عدد قليل من ذباب الفاكهة من ضرب Drosophilla bifasciata بإنتاج أجيال كاملة من الإناث وعدد ضئيل من الذكور إذا تمت تنمية الضرب في 21ْم أو أقل. وقد وجد -بعد تجارب طويلة- أن نوعاً معيناً من الابتدائيات يعيش في سايتوبلازم البيوض ويسبب موت جميع أو معظم البيوض أو اليرقات الحاملة XY بينما لا يسبب موت البيوض واليرقات الحاملة XX. وبعد تجارب أخرى، تم اكتشاف وجود نوع من الفيروس داخل ذلك الابتدائي protozoan والذي يتم تحفيزه للإصابة بالعدوى في حالة وجود كروموسوم Y الذكري فقط، بينما يبقى الفيروس في حالة سكون (الدور الخضري Vegetative state) في حالة وجود كروموسوم X.

مراجع الفصل الثالث عشر

Anderson. J.M. , Biochim. Biophys. Acta, 416 (1975) 191 Brink, R.A., Eur. J. Cell Biol., 34 (1984) 18.

Chapman. A.B., Plant Physiol., 49 (1972) 535.

Corwin. H.O. and Jenkins, J.B., Mol. Cell Biochem., 18 (1977) 151.

Dunn, L.C., Nature, 207 (1965) 642.

Foster. H.L., Adv. Genet., 13 (1965) 311.

Lewontin. R.C., Amer. J. Hum. Genet., 26 (1974) 400.

Nolte, D.J., Heredity, 13 (1959) 233.

Pawelek, J.M. et al, Amer. Sci., 70 (1982) 136.

Pumplin, D.W. et al, Proc. Natl. Acad. Sci., 78 (1981) 7210.

Shepherd. J.C.W., et al, Nature, 310 (1984) 70.

Ziegler, I., Adv. Genet.. 10 (1961) 349.

Zieve, G. and Solomon, F., Cell, 28 (1982) 233.

الفصل الرابع عشر

الوراثة الكمية

Quentitative Gentics

- الجينات المتعددة.
- التوزيع الطبيعي للصفات الكمية.
- طبيعة الجينات المتعددة.
- التمييز بين الجينات المتعددة والجينات الرئيسية المندلية.
- أمثلة على الجينات المتعددة.

1) لون الأليرون في نبات الذرة.
2) لون عين الإنسان.
3) لون بشرة الإنسان.
4) وراثة مجموع عدد الخطوط الجلدية لبصمات الأصابع.

- حساب عدد الجينات المتعددة الحاكمة للصفة.
- التوزيع الطبيعي (المعتدل).
- قياس البيانات.
- القياسات المتوسطة.
- قياس الاختلافات.
- التباين.
- التوريث (المكافئ الوراثي).
- الانتخاب.

الفصل الرابع عشر

الوراثة الكمية

Quentitative Gentics

الجينات المتعددة Polygenes

من أهم العوامل التي ساعدت مندل على اكتشاف قانونيه الأول والثاني اختياره صفات واضحة متباينة سهلة التمييز في نبات البازلاء يتحكم بها أليلان لكل جين مسؤول عن صفة معينة، وتنعدم مؤثرات البيئة عليها. ولكن عند حدوث التداخل الجيني لعدد كبير من الجينات (من 4 إلى 100 أو أكثر، فإن عملها سيكون شبكة معقدة من التفاعلات الحيوية، يعتمد بعضها على بعض بدرجات متفاوتة في إظهار أفعالها التي قد تبدو أحياناً غير مرتبطة ببعضها البعض، مما يؤدي إلى تحور النسبة المندلية الكلاسيكية (التي تكون محكومة وراثياً بعدد قليل من الجينات)، وتكون صفات معقدة لا يمكن تصنيفها إلى مجاميع متميزة نظراً لكثرة عدد الجينات، مما يؤدي إلى مساهمة كل جين بمقدار ضئيل في الشكل المظهري لا يمكن التعرف عليه بالطرق المندلية، إضافة إلى التفاعل المستمر بين هذه الجينات المسماة «الجينات المتعددة Polygenes» وظروف البيئة فصفات الطول والوزن والخصوبة واللون والعمر في الحيوانات والنباتات تظهر متباينة وبصورة مستمرة على مدى واسع، ويطلق على هذا النوع من الصفات صفات كمية، يمكن قياسها والتعبير عنها بوحدات قياس المسافة أو الوزن أو الحجم، وصفة الطول في الإنسان لا يمكن تصنيفها نوعياً لاختلاف أطوال أية مجموعة عشوائية من الأفراد، لأن هذه الصفة يتحكم فيها العديد من الجينات المسؤولة عن طول الساقين وطول الفخذين وطول الجذع وحجم فقرات العمود الفقري، إضافة إلى الجينات المتحكمة في إفراز الهرمونات المختلفة، ويعنى علم الوراثة الكمية Quantitative Genetics بدراسة هذه الصفات وحساب مقادير المكونات الوراثية والبيئية للاختلافات المظهرية الكلية لكل صفة من الصفات الكمية مستخدماً علوم الرياضيات - خاصة علم الإحصاء.

وتبين المقارنة الآتية ملخصاً لبعض الفروق الرئيسية بين الوراثة الكمية والوراثة الوصفية Qualitative Genetics:

الوراثة الوصفية:

1- الصفات نوعية وقاطعة.

2- الفئات المظهرية مميزة والاختلافات غير مستمرة.

3- يمكن تمييز تأثير الجين المفرد.

4- تهتم بوراثة التزاوجات الفردية ونسلها.

5- يتم تحليل نتائحها بالمشاهدة وحساب أعداد الأفراد المتميزة

الوراثة الكمية

1- الصفات متدرجة.

2- الفئات المظهرية غير مميزة، والاختلافات مستمرة ذات مدى واسع.

3- لا يمكن تمييز تأثير الجين المفرد.

4- تهتم بوراثة عشيرة من الكائنات الحية تشمل أنواع التزاوجات الممكنة.

5- يتم تحليل نتائجها إحصائياً ويتم تقدير ثوابت العشيرة مثل المتوسط والانحراف القياسي.

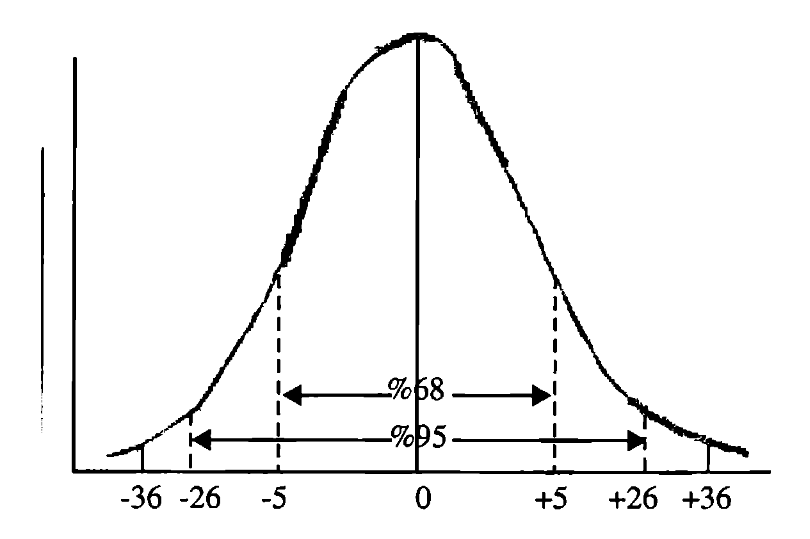
التوزيع الطبيعي للصفات الكمية:

لاحظ علماء الوراثة أن عدداً قليلاً من الأفراد يحملون أنماطاً مظهرية مميزة عند دراسة صفة معينة في عشيرة كبيرة، مما أدى إلى وضع فرضية «الجينات المتعددة» التي أثبتتها تجارب نلسن -ايل Nilsson-Ehle السويدي عام 1909 فقد وجد أن التضريب بين صنف من الحنطة ذي بذور حمر وآخر ذي بذور بيض، أنتج نباتات ذات بذور حمر متوسطة اللون، وبتضريب أفراد الجيل الأول ذاتياً، كانت نباتات الجيل الثاني تحمل عدداً أكبر من الألوان الحمر المتدرجة إلى الأبيض، فمن بين 16 فرداً كان هناك نبات وا حد ذو لون أحمر غامق جداً مشابه لأحد الأبوين، وأربعة نباتات حمر داكنة. وستة نباتات حمر فاتحة مشابهة للجيل الأول، وأربعة نباتات ذات لون أحمر خفيف، ونبات واحد أبيض، وعند تضريب أفراد الجيل الثاني مع بعضها، وجد (من بين 64 فرداً) نبات واحد أحمر غامق جداً مشابه لأحد الأبوين وستة نباتات ذات لون أحمر داكن، و15 نباتاً ذات لون أحمر فاتحة الدكنة، و 20 نباتاً حمر مشابهة

لأفراد الجيل الأول، و 15 نباتاً ذات لون أحمر خفيف، وستة نباتات ذات لون أحمر خفيف جداً، ونبات واحد أبيض مشابه لأحد الأبوين.

وقد فسر نيسلن – أيل هذه النتائج بوجود ثلاثة من الجينات المستقلة (ست أليلات) هي R3 , R2 , R1، التي عند وجودها في حالة السيادة النقية R1 R1 R2 R2 R3 R3 تعطي لوناً أحمراً غامقاً جداً، بينما في حالة تنحيها r1 r1 r2 r2 r3 r3 تعطي اللون الأبيض، وتظهر مشتقات اللون الأحمر من وجود أليل أو أكثر في حالة السيادة، كما فسر وجود الاختلاف اللوني الواسع في الجيل الثالث مقارنة بالجيل الثاني، بقلة عدد أفراد الجيل الثاني وكثافة الألوان.

أثبت إيست East من الولايات المتحدة عام 1913 صحة التجارب السابقة، حيث أجرى تجاربه على كيزان الذرة، حيث ضرب كيزان طويلة الساق (21سم) مع كيزان قصيرة الساق (5سم)، ووجد أن أطوال سيقان الجيل الثالث تتدرج بين 5-21سم، وحسب إحصائيات نلسن -أيل، والنسبة المندلية المتحورة 1:4:6:4:1 للجيل الثاني و 1:6:15:20:15:6:1 للجيل الثالث تظهر أيضاً عند دراسة لون بشرة الإنسان، التي تتراوح بين الأسود الغامق والأبيض الفاتح، ويسيطر عليها 3-4 أزواج من الجينات، وكذلك في التجارب حول طول أوراق التويج في التبغ وحجم الأرنب وغيرها، وفي جميع هذه التجارب، فإن نسبة الأفراد التي تحمل الأنماط الطرازية القصوى هي 2.5-2%، بينما نسبة الأفراد المكونين للقيمة المتوسطة لهذه العشيرة هي 68% فيبدو الرسم الهستوكرامي للأجيال الناتجة بشكل الجرس، ويطلق على هذا النوع من التوزيع «التوزيع الطبيعي Normal distribution (شكل 14-1).



شكل (14-1): الشكل الهتوكرامي للتوزيع الطبيعي

طبيعة الجينات المتعددة

افترض علماء الوراثة الفرضيات الآتية لتفسير ظاهرة التوارث الكمي، علماً بأنه من المستحيل -عملياً- توفر جميع هذه الفرضيات عند دراسة وراثة صفة كمية معينة:

1- تتساوى جميع الأليلات في تأثيرها على إظهار صفة معينة.

2- يعتبر ظهور صفة كمية نتيجة التأثير التجمعي لصفة كل أليل مشارك.

3- لا يسود أليل على آخر، وإنما تشترك بعض الأليلات في إظهار صفة (أليلات مشاركة) ولا تشارك أليلات أخرى (أليلات غير مشاركة).

4- ينعدم التفوق بين أليلات المواقع المختلفة.

5- لا يوجد ارتباط جيني على الإطلاق.

6- يتم اهمال التأثيرات البيئية في التجارب المختبرية، وإن كان من المستحيل إهمالها في التجارب العملية.

التمييز بين الجينات المتعددة والجينات الرئيسية المندلية

هناك نوع من التداخل بين عمل الجينات الرئيسية major genes والجينات المتعددة وكما يأتي:

1- تعمل الجينات الرئيسية عمل الجينات المتعددة، فمثلاً يتأثر طول الإنسان بفعل «الجينات المتعددة»، ولكن وجود جين رئيس (سائد أو متنحي» قد يؤدي إلى زيادة الطول أو تقصيره بشكل غير طبيعي، ولهذا فولادة «قزم» قد تكون نتيجة لتأثير جين واحد أو تأثير جينات متعددة.

2- تشترك الجينات الرئيسية في بعض أنظمة الجينات المتعددة، ففي نبات «البرسيم الأبيض» يتفاعل جينان سائدان مستقلان لتكوين صفة «التبقع mottling» النوعية في نصل الورقة، لكن ظهور هذه الصفة سيؤثر على عدد أوراق النبات التي هي «صفة كمية».

3- يحدث الارتباط بين الجينات الرئيسية والجينات المتعددة مثل ارتباط لون بذرة الفاصوليا التي تحكم بها جين واتحد مع وزن بذرة الفاصوليا (صفة كمية)، كما يرتبط لون الطماطم بحجمها، ويرتبط لون جلد الفأر (صفة نوعية) مع وزنه وطول سيقانه الخلفية (صفات كمية).

أمثلة على الجينات المتعددة:

1- لون الأليرون في نبات الذرة

الأليرون Aleron هي حبيبات نشوية في نبات الذرة تتحكم في لونها جينات متعددة، فالجينات السائدة A1 و A2 و A3 و C و R ضرورية معاً لإنتاج اللون، ويعطي الجين السائد Pr اللون القرمزي، بينما أليله المتنحي in يجعل اللون داكناً، والجين السائد I يثبط تأثير بقية الجينات ويمنع تكون اللون، بينما أليله المتنحي I عديم الفعالية والتأثير، ولهذا تكون الأنماط المظهرية كالتالي:

النمط الوراثي	النمط المظهري
Al-A2- A3-C R inin Or-ii	قرمزي داكن
A1-A2-A3-C-R InPr-ii	قرمزي فاتح
A1-A2-A3-C-R-inin Pr-ii	أحمر داكن
A1-A2-A3-C-R inin rprii	أحمر فاتح
A1-A2-A3-C-R ininPr-1-	عديم اللون
alaI A2-A3-C-R-inin Or-ii	عديم اللون
A1-A2-A3cc R- inin Pr-ii	عديم اللون

2- لون عين الإنسان

يعود اختلاف لون عين الإنسان إلى وجود أربعة أزواج من الجينات (ثمانية أليلات) حسب معظم الفرضيات تتحكم في توزيع صبغة الميلانين Melanin pigment وكثافتها داخل الأوعية الدموية في شبكية العين، كما تتحكم جينات أخرى – أو نفس الجينات – في سمك طبقة الشبكية، وفي حالة وجود كميات قليلة من الصبغة موزعة توزيعاً متساوياً، فإن صدفة العين تبدو زرقاء اللون، بينما في حالة وجود كميات كبيرة من الصبغة، فإن العين تبدو سوداء اللون، ويمكن تمييز تسع فئات مظهرية للون العين تنتج من الطرز الوراثية الآتية:

عدد الأليلات المشاركة	الطراز المظهري للعين
8	أسود
7	قهوائي
6	قهوائي خفيف
5	بندقي
4	أخضر
3	رمادي
2	أزرق غامق
1	أزرق وسط
صفر	أزرق فاتح

3- لون بشرة الإنسان

حدد علماء الوراثة ست فئات مظهرية رئيسية للون بشرة الإنسان، تتراوح من اللون الأسود الغامق (الزنجي) فاللون الأسود الفاتح فالأسمر الغامق فالأسمر الفاتح فالأبيض الغامق وأخيراً الأبيض الفاتح، كل منها يمكن تقسيمه إلى عدد من الفئات المظهرية الثانوية، لهذا، فإن وراثة لون البشرة هي أكثر تعقيداً من وراثة لون عين الإنسان لوجود عدد من الصبغات المختلفة التي تسبب لون البشرة، فضلاً عن تأثير الظروف البيئية على اللون، فلون البشرة هو وليد تفاعل الوراثة والبيئة معاً، لذا يعتقد معظم العلماء أن عدد الجينات المسيطرة على لون البشرة يتراوح ما بين 30-40 زوجاً من الأليلات المتعددة، وربما تكون أكثر من ذلك بكثير.

4- وراثة مجموع عدد الخطوط الجلدية لبصمات الأصابع

ميز علماء الوراثة تسع فئات مظهرية لرؤوس (قمم) أصابع الإنسان تحدد وراثتها أربعة أزواج من الجينات الجسمية- على الأقل-، ولكن لا يمكن تحديد عدد الجينات المسؤولة عن وراثة مجموع الخطوط الجلدية لبصمات الأصابع التي تحدد هوية كل إنسان، إذ لا تتشابه بصمة الاصبع في فردين (إلا بنسبة واحد بالمليون)، وحاول بعض العلماء تقسيم عدد الخطوط الجلدية المكونة للبصمة إلى مجموعات حسب موقعها، وتتكون كل مجموعة منها من 5-15 خطاً، ثم حاولوا معرفة توارث كل مجموعة من هذه المجاميع، ولا زالت الدراسات مستمرة لحد الآن.

حساب عدد الجينات المتعددة الحاكمة للصفة

تساعد معرفة عدد الجينات التي تعين الصفات الكمية في تطوير طرق جديدة للبحث عنها، ولكن يصعب تعيين العدد بالضبط بسبب وجود الاختلافات الوراثية، ولكن يمكن الحصول على تقدير تقريبي لعدد الجينات المساهمة في الصفات الكمية بحساب أفراد الجيل الثاني (الناتج من تضريب أفراد الجيل الأول ذاتياً والناتج من سلالات نقية)، كما في الجدول الآتي:

عدد أزواج الجينات المتعددة التي تختلف فيها الآباء	نسبة أفراد الجيل الثاني المشابهة لأحد الأبوين	عدد التراكيب الوراثية في أفراد الجيل الثاني
1	4/1	3
2	16/1	9
3	64/1	27
4	256/1	81
5	1024/	243
6	4096/1	729
ن	(4/1) ن	(3) ن

التوزيع الطبيعي (المعتدل) Normal Distribuion

تبين دراسة صفة كمية في عشيرة كبرى أن عدداً قليلاً جداً من الأفراد يمتلك طرزاً

مظهرية نادرة، وأن عدداً متزايداً من الأفراد يتواجد بالقرب من القيمة المتوسطة لهذه العشيرة، ويتيمز هذا النوع من التوزيع بشكل الناقوس (شكل 14-1) ويسمى التوزيع الطبيعي أو المعتدل.

قياس البيانات

القياسات المتوسطة

يعبر عن القيمة المظهرية المتوسطة لصفة موزعة توزيعاً معتدلاً بالمتوسط الحسابي X (وتقرأ أكس بفتحة أو« X-bar »، والمتوسط الحسابي عبارة عن مجموع القياسات الفردية × ع (سكما اكس) مقسماً على عدد الأفراد N، كما في المعادلة:

$$\bar{X} = \frac{\Sigma Xi}{N} = \frac{X1 + X2 + X3 + ... + XN}{N}$$

وبما أنه ليس في الإمكان قياس كل فرد من العشيرة، لهذا تؤخذ عينة عشوائية حتى يمكن تقدير قيمة العشيرة المسماة «الثابت القياسي Parameter» و إذا كانت العينة مختارة بصورة دقيقة، فإن «المتوسط الحسابي» سيكون مقدراً بصورة جيدة لمتوسط العشيرة، وكلما زاد حجم العينة العشوائية، كلما كان تقدير الثابت القياسي دقيقاً.

قياس الاختلافات

عند مقارنة الصفة الكمية نفسها لعشيرتين، فإن معرفة القيمة المظهرية المتوسطة لا يكفي لمعرفة اختلاف العشيرتين، لأن القيمة المتوسطة قد تكون متشابهة في كلتا العشيرتين، وإنما يجب معرفة «الانحراف القياسي Standard deviation» الذي يرمز له بالحرف S ،ولحسابه يتم طرح متوسط حساب العينة X من كل قياس فردي Xi، ثم يربع الانحراف (xi-x)2. ثم يتم جمع مربع الانحراف لجميع أفراد العينة، ويقسم على (عدد الأفراد −1) − لأن أحد البيانات تساوي صفراً−، ثم يتم أخذ الجذر التربيعي لهذه القيمة.

مثال: عشيرتان من القمح، بلغ أطوال العيدان في إحداهما 17 و 18 و 19و 20 و 21سم وفي الثانية 14 و 15و 16 و 17و 18و 19 و 20 و 21 و 22 و23 و 24 سم، فما هو

معدل الانحراف القياسي لكلتا العشيرتين:

المتوسط الحسابي للعشيرة الأولى = $\frac{21 + 20 + 19 + 18 + 17}{5} = 19$

المتوسط الحسابي للعشيرة الثانية = $\frac{24 + ... + 15 + 14}{11} = 19$

لاستخراج الانحراف القياسي، يتم طرح كل طول من المعدل الوسطي، ثم يتم تربيع الناتج، ثم يتم جمع مربعات الانحرافات لجميع الأفراد، وهو (10) للعشيرة الأولى و (110) للعشيرة الثانية.

يتم تقسيم مربع الانحراف على عدد أفراد العينة ناقصاً واحد، ثم يؤخذ الجذر التربيعي للقيمة، كما يلي:

(مربع الانحراف القياسي) = 2= $\frac{10}{1-5}$ =2.5

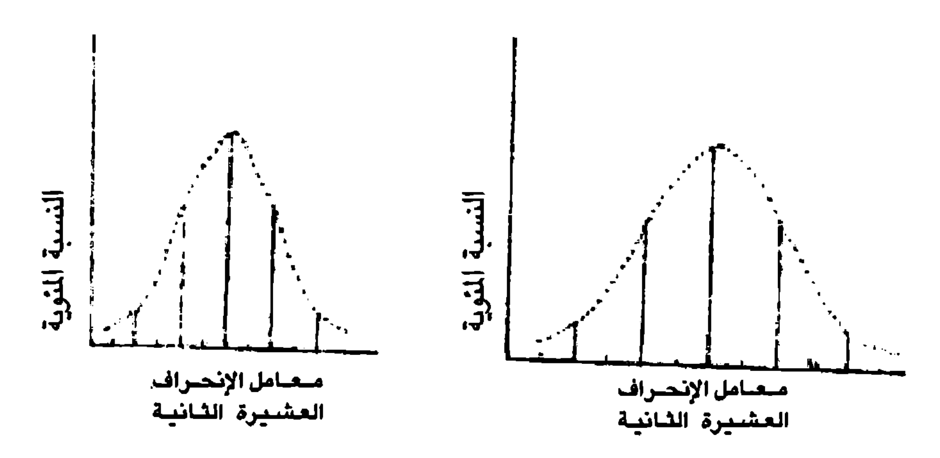
للعشيرة الأولى

σ =2.5 = 1.58= سم الانحراف القياسي للعشيرة الأولى.

σ^2 = (مربع الانحراف القياسي) = $\sigma^2 = \frac{110}{1-11} = 11$

σ = 11 = 3.316 سم الانحراف القياسي للعشيرة الثانية.

ومعنى ذلك، وجود ثلثي العشيرة الأولى ضمن القيمتين 19 + 1.58 = 17.42 سم إلى20.59 سم، وإن 1.5% من النباتات فقط ستكون أطول من 19 + (1.58x2) = 22.16سم، وان 1.5% من النباتات ستكون أقصر من 19 -(2 x 1.58) = 15.84سم، بينما ثلثا العشيرة الثانية سيوجد ضمن القيمتين19 + 3.316 =15.632سم إلى22.316 سم، وإن1.5% من النباتات ستكون أطول من 19+(2 x 3.36)=25.632سم، وإن 1.5% سيكون أقصر من 19-(3.316x2)=12.368سم، و عند رسم الشكل الهستوكرامي للعشيرتين، يحدد الخط الأفقي معدل الانحراف القياسي، والخط العمودي عدد الأفراد ضمن معدل الانحراف كما هو موضح في الشكل (14-2).



التباين Variance

يسمى مربع الانحراف القياسي بالتباين، ويرمز له «سيكما تربيع »(σ^2)، إلا أنه بخلاف الانحراف القياسي على المنحنى المعتدل يمكن تمثيله رياضياً فقط، ويمكن بطريقة تدعى «تحليل التباين» – والتي يخرج شرحها عن نطاق هذا الكتاب – إجراء تقسيم إحصائي للتباين المظهري الكلي الذي يظهر لصفة معينة في العشيرة إلى مكوناته من التباين الوراثي والتباين الناتج من تفاعل الطراز الوراثي والبيئة.

طريقة التباين لتقدير عدد الجينات

إن السلالات النقية من النباتات أو الحيوانات تحوي أفراداً متشابهة في طرزهم الوراثية، وإن كان هناك اختلاف في طرزهم المظهرية بسبب تأثير البيئة، والعشيرة الهيجنة المكونة من أفراد الجيل الأول الناتجة من تضريب سلالتين نقيتين مع بعضهما تكون متجانسة وراثياً ويبقى الاختلاف المظهري بينهما بيئي الأصل، وستكون أفراد الجيل الثاني أكثر تبايناً من أفراد الجيل الأول في طرزهم الوراثية والمظهرية، وعلى هذا فالتباين الوراثي للجيل σ^2GF_2 يكون مساوياً التباين المظهري للجيل الثاني ناقصاً التباين المظهري للجيل الأول.

$$\sigma^2GF2 = \sigma^2PF2 - \sigma^2FPF1$$

$$(GF2)^2 = (PF2)^2 - (PF1)^2$$

والتباين الوراثي للجيل الثاني يساوي:

$$GF2 = (\alpha^2 N)/2$$

حيث α = مساهمة كل أليل فعال

N= عدد أزواج الجينات الداخلة في الصفة

$$\alpha = D/2N$$

حيث D = الفرق العددي بين المتوسطين الأبويين وبالتعويض، فإن قيمة التباين الوراثي للجيل الثاني ستساوي:

$$\sigma^2 GF2 = \sigma^2 PF2 - \sigma^2 PF1 = \alpha 2N/2 = D^2/8N$$

$$\sigma^{2(} GF2)^2 = \sigma^2 (PF2)^2 - \sigma^2 (PF1)^2 = \alpha 2N/2 = D^2/8N$$

$$N = \frac{D^2}{8(\sigma^2 PF2 - \sigma^2 P1)}$$

$$= \frac{D^2}{(PF2)^2 - (PF1)^2}$$

والواقع أن هذه المعادلة مبسطة تبسيطاً كبيراً لأنها تفترض أن جميع الجينات تساهم تراكمياً بنفس المقدار للطراز المظهري، مع عدم وجود سيادة أو ارتباط أو تفاعل، وهناك معادلات أكثر تعقيداً لتقدير عدد الجينات.

مثال: قطيع الأرانب الفليمش ذات متوسط وزن جسم قدره 600 غم، وقطيع أرانب الهمالايا ذات متوسط وزن جسم قدره 1875 غم، والتزاوج بين القطيعين ينتج جيلاً أولاً وسطاً بانحراف قياسي قدره +162غم، وانحراف قياسي قدره +230 غم للجيل الثاني.

أ) ما هو عدد أزواج العوامل المساهمة في وزن الجسم المكتمل في الارنب؟

ب) ما هو متوسط المساهمة المترية لكل أليل نشط؟

أ)

$$N= \frac{D^2}{8\ (\sigma^2PF2- \sigma^2P1}$$

$$= \frac{(3600 - 1875)}{8\{(230) - (162)\}} = 13.92$$

أو 14 زوج من الجينات (أو 28 أليلاً نشطاً).

ب) المتوسطة المشاركة D= N (average contribution

3600 - 1875 = 14

متوسط المساهمة المترية $\frac{1725}{14}$ 61.61 gn

التوريث (المكافئ الوراثي) Heritability

يمكن تعريف التوريث أو المكافئ الوراثي بأنه درجة سيطرة الوراثة على صفة معينة، ومعرفة مقدارها لكل صفة كمية ضروري لاتباع طريقة معينة، وتحسين تلك الصفة في نبات أو حيوان، ويرمز له h2، ويساوي - في معناه الضيق- نسبة التباين الوراثي التجميعي للجين إلى التباين الكلي.

$$h^2 = \frac{G}{P} = \frac{G^2}{P}$$

حيث: نسبة الاختلاف في النمط الوراثي = G

نسبة الاختلاف في النمط الظاهري = P

ويمكن تعريف الماكفئ الوراثي بأنه قياس لدرجة تأثر المظهر الخارجي بالعوامل الوراثية، أي الدرجة التي يتحور بها عن طريق الانتخاب المظهري، وتتراوح قيمته بين الصفر إلى الواحد، فإذا كانت جميع الطرز المظهرية ذات طبيعة وراثية فإن المكافئ الوراثي يكون مساوياً لواحد، واذا كانت جميع الطرز المظهرية ذات طبيعة بيئية، فإنه سيكون مساوياً للصفر، وإذا كانت نصف التباينات المظهرية ذات طبيعة بيئية، فإن معامل التوريث (أوالمكافيء الوراثي)

سيكون مساوياً لـ 0.5 (50%)، وبالرغم من أنه لا يوجد تعريف دقيق لمعنى مكافئ وراثي مرتفع أو منخفض، فإن القيم التالية تعتبر مقبولة.

مكافئ وراثي مرتفع = أكبر من 0.5

مكافئ وراثي متوسط = 0.2 - 0.5

مكافئ وراثي منخفض = أقل من 0.2

ومن المهم لدى مربي ومحسني إنتاج النبات والحيوان رفع قيمة المكافئ الوراثي إلى قيمة مرتفعة.

مثال: قطيع «عشيرة» من مواشي اللحم بلغ متوسط وزنها عند الولادة 36 كغم بانحراف قياسي قدره4 كغم، وتم اختيار كل فرد يزيد وزنه عن 43 كغم لغرض الإنجاب بحيث كا ن متوسط أفراد العشيرة الأبوية 45 كغم

كم يكون المكافئ الوراثي في حال كون متوسط وزن أفراد الجيل الأول:

أ) 45 كغم ب) 38كغم ج) 20 كغم

المكسب الوراثي = معامل الانتحاب التفضيلي =

$$h^2 = \frac{\Delta G}{\Delta P} = \frac{P2-P1}{PP-P1}$$

$$\frac{45-36}{45-46} = 1$$

ليس هناك تأثير للبيئة على حجم الحيوانات

ب)

$$h^2 = \frac{P2-P1}{PP-P1}$$

$$\frac{38-36}{45-36} = 0.22$$

وهذه النتيجة تدل على أن الأوزان العالية للمواشي المكونة «العشيرة الأبوية» هي من تأثير ظروف بيئية مواتية لنمو هذه الحيوانات التي لها طرز وراثية ضعيفة يمكن تحسينها.

ج)

$$h^2 = \frac{P2-P1}{PP - P1}$$

$$\frac{20-36}{45-36} = 0$$

الأوزان العالية للمواشي المكونة للعشيرة الأبوية من تأثير البيئة المواتية، وليس هناك أمل في تحسين الطرز الوراثية للحيوانات.

الانتخاب Selection

لا يقتصر انتخاب الكائن الحي للتربية على أساس صفة واحدة فقط، وإنما ينتخب مربو الحيوان أو النبات عدة صفات أساسية في النبات، يتم على أساسها تكاثر ذلك الكائن الحي، فيختار الدجاج على اساس عدد البيض وجودة البيضة وحجمها أو وزنها، وتسمى الصفة التي يتم على أساسها اختيار الكائن الحي «دليل الانتخاب Selection index» وهو مفيد عند المقارنة بين أفراد عشيرة على أساس نسبي، كما يستعمل المربون طريقة «اختبار النسل» بعد وصول الفرد مرحلة النضج الجنسي، حيث تتم عملية التزاوج بينه وبين عدد من الأفراد لاختبار الصفات التي ربى من أجلها، وعملية التزاوج قد تتم داخل العشيرة التي ينتمي إليها الفرد، مما يؤدي إلى ظهور صفات ضارة تحملها جينات متنحية، أو خارج العشيرة مما يجعل احتمال ظهور صفات ضارة ضعيفاً، ولكن من المهم السيطرة على مثل هذا النوع من التزاوج.

مراجع الفصل الرابع عشر

Cavalli-Sforza, L.L., Sci. Amer., 251 (1985) 48.

Cocking, E.C. et al, Nature, 293 (1981) 265.

Cook, L.M. et al. Nature, 227 (1970) 1155.

Day, P. R., Science, 197 (1977) 1334.

Feldman, M. W. and Lewontin, R.C., Science, 190 (1975) 1163.

Jones. J. s., Nature, 293 (1981) 188.

Neel, J.V. and Rathman, E., Proc. Natl. Acad. Sci. 78 (1981) 3108.

Pawelek, J.M. and Korner, A.M., Amer. Sci., 70 ((1982) 136.

Silberner, J., Science Digest, 90 (1982) 30.

Suzuki. D.T., Science, 170 (1970) 695.

الفصل الخامس عشر

وراثة العشائر

Population Genetics

- العشيرة المندلية.
- قانون هاردي وينبرك.
- شروط التوازن.
- بعض العوامل المؤثرة على الخواص الوارثية للعشيرة.
- التذبذب (الانحراف) الوراثي العشوائي.
- التطور.
- التكرار الجيني وحسابه.

الفصل الخامس عشر

وراثة العشائر

Population Genetics

العشيرة المندلية

اقتصرت دراسة الوراثة -في البداية- على وراثة الأفراد والعوامل المؤثرة على تلك الوراثة، ثم بدأ التساؤل حول كيفية حدوث عملية التوارث على نطاق العشيرة، فمن المعروف أن حياة الفرد محدودة وطرازه الوراثي ثابت، ولكن العشيرة مستمرة الوجود، بغض النظر عن حجمها وعدد أفرادها ومساحتها وانتشارها، كما أن طرازها الوراثي محدد ولكنه معرض باستمرار إلى تغيرات فجائية وطفرات. ويمكن تعريف العشيرة المندلية Mendelian population بأنها: «مجموعة من الأفراد المتكاثرة وبينها درجة عالية نسبياً من القرابة ومقيمة داخل حدود جغرافية معينة حيث يحدث التزاوج بينها بصورة عشوائية»، وأكبر العشائر المندلية هو «النوع Species» لأن أهم شرط في العشيرة قدرتها على التزاوج فيما بينها. ولا يمكن توفر هذا الشرط في مجاميع أحيائية أكبر مثل «الجنس Genus، والعائلة Family»، و «الرتبة Order»، ولهذا يمثل «الإنسان العاقل Llomo Spiens عشيرة مندلية كبيرة يمكن تقسيمها إلى عشائر أصغر أو سلالات، ويمكن تقسيم هذه أيضاً إلى تجمعات أو أقوام، وهذه يمكن تقسيمها إلى قبائل وأسر وهكذا. وتعتبر جميع الكميتات الذكرية والأنثوية في عشيرة مندلية خليطاً من الوحدات الوراثية التي ينشأ منها الجيل التالي، ويسمى هذا الخليط «مستودع الجينات Genetic pool» ، ويبحث علم وراثة العشائر في التكوين الوراثي للعشائر وكيفية انتقال جيناتها من جيل إلى آخر، ودراسة توارث سلوك صفات العشيرة، مما يُعين العلماء على فهم أسلوب التطور وانتخاب الصفات في العشيرة، كما تنبه إلى وجود الجينات غير المرغوب بها أو الحاملة لأمراض مما يساعد على التخلص منها بسهولة لتحسين النسل في الحيوان والنبات والقضاء على الأمراض الوراثية في الإنسان للوصول على عالم أوفر صحة للبشر.

قانون هاردي - وينبرك : Hardy - Weinberg Law

قدم هاردي البريطاني ووينبرك الألماني عام 1908 قانوناً ينص على أن:

«يحتمل أن تظل التكرارات النسبية لأي جين ثابتة في العشيرة من جيل لآخر بشرط عدم وجود القوى التي تغير من تكرار تلك الجينات».

مثال: في عشيرة مندلية، توجد التراكيب الوراثية A و a ، فإذا فرض أن P = نسبة A المئوية في مستودع الجينات و q = نسبة a المئوية في مستودع الجينات ، فإن $P + q = 1$، أي أن النسبة المئوية للكميات هي 100%، كما هو موضح في المربع الشطرنجي:

+ 0	(A) P	q (a)
P (A)	AA	Aa
(a)	Aa	aa

$$(P+q)^2 = P^2 + 2Pq + q^2$$

وعلى هذا، فإن P^2 ، هو الجزء من الجيل التالي الذي يتوقع أن يكون متغلباً نقياً (AA)، و pq^2 الجزء من الجيل التالي الذي يتوقع أن يكون هجيناً (Aa) ، وان q^2 هو جزء من الجيل التالي المتوقع أن يكون متنحياً(aa) ، وبهذا تكون نسب P و q ثابتة في الأجيال القادمة، وتكون العشيرة في حالة توازن Equilibrium، وإذا كانت العشيرة في حا لة عدم توازن، فإن جيلاً واحداً من التزاوج العشوائي غير المقيد يكفي لكي تعود العشيرة إلى حالة التوازن، وتستمر في تلك الحالة طالما طبقت شروط التوازن التالية:

شروط التوازن Equilibrium Conditions

1- تكون العشيرة كبيرة الحجم غير محددة، تتزاوج عشوائياً.

2- لا يوجد فعل انتخابي، أي أن لكل طراز جيني فرصة الاستمرار المساوية لفرص الجينات الأخرى، ولكل تركيب جيني نفس الكفاءات في إنتاج النسل.

3- العشيرة مغلقة، لا تسمح بهجرة أفراد من داخلها إلى عشيرة أخرى أو هجرة من عشيرة أخرى إلى داخل العشيرة لكي لا يتأثر مستودع الجينات.

4- الطفرات معدومة، وإذا حدثت، فإن سرعة الطفرات المتقدمة Forward mutation يجب أن تساوي سرعة الطفرات الراجعة Backward mutation (أي إن معدل سرعة تحول الجين A إلى a تساوي سرعة تحول a إلى A). مما يجعل مستودع الجينات ثابت.

5- تتساوى سرعة ظهور الطفرات الضارة مع قوة الانتخاب الطبيعي.

6- عامل الصدفة هو العامل الوحيد الفعال والمؤثر في الانقسام الاختزالي، ويكون توزيع الكميات عشوائياً.

7- تتساوى جميع الطرز الوراثية في حيويتها وقابليتها على التزاوج والإنجاب.

بعض العوامل المؤثرة على الخواص الوراثية للعشيرة

1- نمط التزاوج Mating type

التزاوج العشوائي هو شرط من شروط التوازن، ولكن الإنسان الطويل القامة قد يفضل الزواج من امرأة طويلة القامة أيضاً، وقد تفضل المرأة الزواج من رجل أسود أو أزرق العينين، وهذا النوع من «التزاوج المصحوب بالانتخاب Assortive Mating» كما يدعى، يؤدي إلى نقل صفات معينة داخل العشيرة، كما أن «التزاوج الداخلي» قد يؤدي إلى إبراز صفات متنحية غير مرغوب بها، فمثلاً التزاوج بين أفراد العائلة الامبراطورية الألمانية (1840 - 1910) أدى إلى ظهور الإصابة بنزف الدم الوراثي لدى معظم أفراد العائلة، وفي نفس الوقت، فإن تزاوج أفراد من عشيرة مريضة بأفراد من عشيرة سليمة قد يؤدي إلى نفس النتيجة، ومثال على ذلك، فإن العديد من قبائل الهنود الحمر كانت لا تحتوي على أي نوع من الأمراض الوراثية، ولكن التزاوج بين الهنود الحمر والبيض -الحاملين لجينات هذه الأمراض- أدى إلى انتشار الأمراض الوراثية بين الهنود الحمر.

2- الهجرة Migration

هي عملية انتقال أفراد من عشيرة معينة إلى عشيرة أخرى، والهجرة قد تكون داخلية (الى العشيرة) أو خارجية) من العشيرة) مما يؤدي إلى حدوث «تزاوج بيني عشوائي» بين العشيرتين، مما يؤدي إلى كسر ميكانيكية الانعزال ويؤثر على نسبة التكرارات الجينية في كل عشيرة.

3- الطفرات Mutations

يمكن تعريف الطفرة بأنها: «تغير فجائي عشوائي في الطراز الوراثي لفرد من الأفراد الحية»، وتشمل التغيرات في الطراز الوراثي على النطاقين الجيني والكروموسومي، وتنعكس معظم الطفرات بصورة دائمية (طفرات رجعية) مما يمنع الاختفاء الكلي للجين، ويغلب وجود الطفرات الضارة وظهورها في الكائن الحي، وإن كان الانتخاب الطبيعي Natural Selection والانتخاب الصناعي Artificial Selection يعملان كغربال لمثل هذه الطفرات بغية التخلص منها، وتعتبر العشيرة متوازنة في حالة:

أ- كون عدد الطفرات المتقدمة يساوي عدد الطفرات الراجعة.

ب- تساوي سرعة ظهور الطفرات الضارة وقوة الانتخاب الطبيعي.

4- الانتخاب Selection

يغير الانتخاب الطبيعي التكرار الجيني، فالجين المسبب لأنيميا الخلايا المنجلية من الجينات المميتة في العشائر البشرية، إلا أن انتشار هذا المرض في أواسط أفريقيا يمنع إصابة حاملي الجين بصورة هجينة من الإصابة بمرض الملاريا المنتشر، والأفراد الحاملون للجين النقي السائد هم الذين يتوفون بمرض الأنيميا ونسبتهم قليلة (25%) بالنسبة للعشيرة. وكمثال آخر، فإن الطماطم المرباة في بيوت زجاجية أكثر عرضة للاصابة بفطريات معينة لا تصاب بها الطماطم المزروعة في الحقول المقاومة للمرض، ومن جهة أخرى، فإن النباتات المزروعة في البيوت الزجاجية أكثر مقاومة للإصابة بالكثير من الأمراض نظراً لاختيارها بعناية من قبل الباحثين كما إن إنتاجها يكون أوفر، وهذا ما يسمى «الانتخاب الاصطناعي».

التذبذب (الانحراف) الوراثي العشوائي Random Genetic Drift

تتذبذب معظم التكرارات الجينية حول متوسط معين، نظراً للشذوذ في التزاوج العشوائي مما يجعل النسبة المندلية غير ثابتة، ويؤدي إلى ارتفاع أو انخفاض قيمة «الانحراف القياسي»، فمقدار التكرار الجيني لعملية الدم A لدى الشعب الألماني هو 6%، وهو نفس تكرار طائفة الألمان المسماة «دنكرز Dunkers» ، الذين هاجروا واستقروا في الولايات المتحدة في بداية القرن الثامن عشر، وامتنعوا عن الاختلاط ببقية الطوائف والقوميات المهاجرة

الأخرى، بينما نرى أن نسبة التكرار الجيني لفصيلة الدم A لدى طوائف ألمانية مهاجرة إلى الولايات المتحدة وغير منعزلة هي 10 - 15%.

التطور Evolution

هو تبدل عشيرة ما من حالة التوازن إلى حالة عدم التوازن نتيجة نقصان حجم العشيرة، أو بسبب الانتخاب، أو الهجرة، أو الطفرات، أو انعدام التوزيع العشوائي للكروموسومات، أو التذبذب الوراثي العشوائي. وبما أن بعض أو جميع هذه الأسباب تحدث باستمرار، مما يفترض الإخلال بتوازن العشيرة، إلا أن معظم هذه العشائر هي في حالة توازن مستمر إلى حد معقول نظراً لأن معظم تأثير هذه العوامل يلغي بعضها بعضاً، ولكن بإمكان تغيرات صغيرة جداً أن تتراكم عبر الأجيال لتعطي تغيرات ملموسة في البنية الوراثية للعشيرة، فإذا فرضنا تجزأ عشيرة مندلية معينة إلى سلالات أو عدد من العشائر الصغيرة التي ينعزل بعضها عن بعض في مناطق ذات حدود جغرافية ثابتة وظروف بيئية مختلفة، فإن هذه العشائر قد تتبع ممرات تطورية مختلفة، مما يؤدي إلى تكوين أنواع جديدة لن تستطيع التزاوج مع بعضها بمرور الأجيال لكثرة الفروق بينها، وبهذا تصبح هذه العشائر أنواعاً بيولوجية جديدة، وهو ما يسمى «التغير الوراثي»، و «نشأة الأنواع» هذه كما سماها شارلس داروين في كتابه «أصل الأنواع» لها أسباب عديدة منها:

1- ظهور طفرات مختلفة في السلالات المنفصلة.

2- لن تكون الطفرات متشابهة لاختلاف البيئات الجديدة عن بعضها.

3- أن كل سلالة قد لا تكون ممثلة للعشيرة التي جاءت منها للاختلاف الذي حصل في مستودع الجينات، واحتمال زيادة عدد جينات كانت قليلة العدد في المستودع الأصلي.

4- حجم العشيرة الجديد قد يكون صغيراً إلى حد كبير مما يتيح تكون (عنق زجاجة) وراثي تنشأ منه كائنات حية جديدة نتيجة تذبذب التكرارات الجينية في اتجاهات غير متوقعة في فترات صغر حجم العشيرة «الانحراف الوراثي».

التكرار الجيني Gene Frequency

هو نسبة عدد المواقع التي يشغلها جين معين إلى مجموع تلك المواقع في عشيرة مندلية، ولهذا فالتكرار الجيني يوضح مقدار (عدد مرات) وجود جين معين في عشيرة معينة، وتتراوح قيمته بين الصفر والواحد.

حساب التكرارات الجينية

أولاً : مواقع على كروموسومات جسمية ذات أليلين (المواقع الجسمية بأليلين).

1- السيادة غير التامة (الأليلات الجسمية ذات السيادة التعادلية) في حالة السيادة غير التامة. فإن الطراز المظهري يكون دليلاً مميزاً للطراز الوراثي عندما يكون نقياً أو هجيناً، ففي حالة وجود عينة عدد أفرادها N بحيث يكون D عدد الأفراد النقية السائدة و H عدد الأفراد الهيجينية و R عدد الأفراد النقية المتنحية ، وهكذا يكون :

$$N = D + H + r$$

وبما أن كل فرد في العشيرة ثنائي الأليل في موقع واحد، فإن N تكون ثنائية الأليل والمعادلة هي:

$$2N = D + N + R$$

وكل طراز وراثي نقي (D أو R) يحتوي اليلين سائدين (AA) أو اليلين متنحيين (aa)، والطراز الوراثي الخليط (H) يحتوي على اليل واحد سائد وأليل متنح (Aa).

إذا فرضنا أن P تمثل تكرار الأليل A و q يمثل تكرار الأليل q فإن:

$$P = \frac{\text{عدد الأليلات السائدة + عدد الأليلات السائدة}}{\text{عدد الأليلات الكلي}}$$

$$P = \frac{2D + H}{2N} = \frac{D + 0.5H}{N}$$

$$q = \frac{\text{عدد الأليلات المتنحية في الهجين + عدد الأليلات المتنحية في النقي}}{\text{عدد الأليلات الكلية}}$$

$$q = \frac{2R + N}{2N} = \frac{R + 0.5H}{N}$$

مثال: وجد عند فحص ثلاثمائة من ماشية الشورتهورن، أن عدد الحمراء النقية108 رأس، والبيضاء النقية 48 رأساً، وذات الألوان الطوبية 144 رأساً.

أ- ما هو التكرار الجيني لكل من الجين السائد والجين المتنحي.

ب- ما هي التكرارات الزايكوتية المتوقعة في الجيل الثاني في حالة تزاوج العشيرة تزاوجاً حراً.

ج- كيف يمكن مقارنة بيانات العينة في (أ) مع توقعات الجيل التالي في (ب)، وهل يمكن اعتبار العشيرة في حالة توازن؟

2- كل فرد أحمر يحمل أليلين سائدين = 108 × 2 = 216

كل فرد أبيض يحمل أليلين متنحين سائدين 48 × 2 = 96

كل فرد طوبي يحمل أليلاً سائداً واخر متنحي = 144

عدد أليلات الحيوان = 300 × 2 = 600

$$P = \frac{2D + H}{2N} = \frac{216 + 144}{600} = 0.6, \%6$$

$$q = \frac{2R + H}{2N} = \frac{144 + 96}{600} = 0.4, \%4$$

$q + p = 1$

$0.4 + 0.6 = 1$

ب- التزاوج الحر مرادف للتزاوج العشوائي، وطبقاً لقانون هاردي -وينبرك، فإن توقع تكرارات التركيب الجيني هي:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

$$(0.6)^2 + 2\,(0.6)\,(0.4) + (0.4)^2 = 1$$

$$0.36 + 0.48 + 0.16 = 1$$

جـ- العشيرة في حالة توازن، لأن نسب أفراد الجيل التالية متساوية مع نسب الجيل الأبوي.

ب- الأليلات الجسيمة السائدة والمتنحية

لا يمكن استعمال الطراز المظهري كأداة تعرف للطراز الجيني أو الوراثي إلا بعد إجراء «التضريب الخلفي»، لأن الطراز المظهري للطراز الوراثي السائد والهجين متشابهان، ولكن يمكن فقط التعرف على الطراز المظهري للطراز الوراثي المتنحي، ولهذا إذا كانت العشيرة في حالة توازن، فيمكن بسهولة الحصول على مقدار q أو تكرار الجين المتنحي من q^2 الذي يمثل الطراز الوراثي المظهري للجين المتنحي.

مثال (1): يعتمد لون الصوف الأبيض على أليل سائد والصوف الأسود على أليل متنحٍ، وفي عينة من الأغنام كان هناك 891 أبيض و 9 أسود.

احسب التكرارات الأليلية؟

لو افترضنا أن العشيرة في حالة توازن، فإن المعادلة التي يمكن اعتمادها هي:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

q^2 = الطراز الوراثي المظهري المتنحي = $\frac{\text{عدد الأفراد المتنحية}}{\text{العدد الكلي}}$ = $\frac{9}{900}$

$q = \frac{9}{900} = 0.1$ أو 1% تكرار الأليل المتنحي

$p = 1 - q = 1 - 0.1$

$p = 0.9$ أو 9% تكرار الأليل السائد .

مثال (2): إذا كان 75% من العشيرة بالتركيب المظهري السائد، احسب التكرار الجيني للأليلات السائدة والمتنحية.

الجواب: التركيب المظهري المتنحي يساوي 25%.

q^2 = تكرار aa

$0.25 = q^2$

q= 0.5 أو 5%

p = 1 − 0.5 = 0.5 أو 5%

مثال (3) : إفراز المادة النفاذة الراقة (ميثا نيثول) محكومة بجين متنحٍ في الإنسان (m) ، وعدم الإفراز محكوم بالأليل السائد M، فإذا كان تكرار m هو 0.4 في شعب أيسلندة، فما هو احتمال الحصول على طفلين غير مفرزين للرائحة وبنت مفرزة في عائلات أيسلندية ذات ثلاثة أطفال، علماً أن الأبوين غير مفرزين.

لا يمكن لأبوين غير مفرزين إنجاب أطفال مفرزين ما لم يكن كلاهما هجين التركيب Mm، وفي هذه الحالة فإن ربع الأطفال سيكونون -احتمالاً- مفرزين m، وبما أن احتمال الحصول على ذكر أو أنثى هو2/1 ، فإن احتمال الحصول على بنت مفرزة هو (4/1 × 2/1 = 8/1) ، واحتمال الحصول على ذكر غير مفرز هو (4/2 ×2/1 =8/3).

وبما أن تكرار الجين المتنحي في أيسلندة = q = 0.4

فإن تكرار الجين السائد في أيسلندة = p = 0.6

$p^2 + 2pq + q^2 = 1.0$

$\underbrace{0.36 + 0.48}_{\text{غير مفرز}} + \underbrace{0.16 = 1.0}_{\text{مفرز}}$

الاحتمالات :

الفرد المفرز هجين التركيب = $\frac{48}{48 + 36} = 0.57$

كلا الأبوين هجين التركيب = (0.57) = 0.325.

احتمال إنجاب أبوين هجينين لولد غير مفرز8/3

احتمال إنجاب أبوين هجينين لبنت مفرزة 8/1

احتمال إنجاب أبوين هجينين لولدين غير مفرزين وبنت مفردة هو:

(8/1) (8/3) 3 × 0.325

= (0.325) (0.053)

= 0.017 = 1.7% الاحتمال

ج - الأليلات المتأثرة بالجنس

ترتبط الصفات ذات الطرز الوراثية كصفة الصلع في الإنسان بالجنس، حيث تظهر في أحد الجنسين دون الآخر ، حيث تؤثر الهرمونات الذكرية على الصفة فتصبح متغلبة ، بينما تؤثر الهرمونات الأنثوية على الصفة فتصبح متنحية.

مثال (1) : في القطط المنزلية، يتحكم بلون الفرو زوج من الأليلات المرتبطة بالجنس ذو سيادة تعادلية، وهناك ثلاثةألوان هي الأسود والأصفرللأفراد النقية والقهوائي في الأفراد الهجينة، ولكن الهرمونات الذكرية تمنع تكون اللون القهوائي في الذكور الهجينة، فتكون ذات لون أسود بينما تكون الإناث الهجينة ذات فرو قهواني اللون.

مثال (2): يحكم صفة السبابة القصيرة في الجنس البشري جين متأثر بالجنس، سائد في الذكور ومتنحي في الإناث، فما هي التكرارات الجينية المتوقعة للسبابة القصيرة والسبابة الطبيعية في إناث عشيرة محتوية على 120 ذكراً قصير السبابة، و 210 ذكر طبيعي السبابة.

P = تكرار الجين السائد

q= تكرار الجين المتنحي

$$p^2+2pq + q^2 = 1$$

$$q^2 = \frac{210}{(210 +120)} = 0.64$$

$$q = 0.64 = 0.8$$

$$p = 0.2$$

أي إن 2% يحتمل أن تكون لهم أصابع قصيرة، و 98% يحتمل أن تكون لهم اصابع اعتيادية.

أما في الإناث ، فإن جين السبابة القصيرة متنحي

$$0.04 = 2(0.2) = p^2$$

أي إن 4% من الإناث يحتمل أن تكون ذوات أصابع قصيرة، و 96% من الإناث يحتمل أن تكون لهن أصابع اعتيادية.

ثانياً: مواقع على كروموسومات جسمية ذات أليلات متعددة

إذا تم افتراض وجود ثلاث أليلات متعددة هي A و al و a2 ، تكون فيها السيادة للأليل A على بقية الأليلات، ويليه a1 في السيادة، وإن تكرارات هذه الأليلات هي P و q و r في مستودع الجينات على التوالي ، وعلى هذا الأساس، فإن التزاوج العشوائي سيؤدي إلى تكوين بيوض مخصبة بالتكرارات التالية:

$$(p+q+r)^2 = p^2 + wpq + 2pr + q^2 + 2qr + r^2$$

ولحساب التكرارات الجينية، يمكن تقسيم العشيرة إلى مجموعتين هما A و a بحيث يكون تكرار A هو P ، وتكرار a هو q ، و q^2 تساوي جميع الطرز المظهرية غير طرز A، ولهذا فإن تكرار a الجيني سيكون:

$$q = q^2$$

وتكرار A سيكون $P = 1- q$

وفي حالة وجود سيادة غير تامة، فإن المعادلة التالية ستطبق:

$$(p+q+r)^2 = 1$$

مثال: هناك أليلات متعددة تتحكم في لون فرو الأرنب، فالجين C يتحكم في اللون الرمادي الكامل، والجين ch في لون الهملايا، والجين C في لون الألبينو.

أ- ما هي نسبة الطرز الوراثية المتوقعة من التزاوج العشوائي لأفراد العشيرة؟

ب- اشتق قانوناً لحساب التكرارات الجينية من التكرارات المظهرية المتوقعة؟

ج- ما هي التكرارات الجينية p و q و r في عشيرة تحوي 168 فرد رمادي اللون و 30 همالايا و 2 ألبينو؟

د- إذا كانت التكرارات الجينية لـ P = 0.5 و q = 0.1 و r = 0.4، فما هي الطرز المظهرية المتوقعة من الأرانب رمادية اللون؟

أ-

التكرار الجيني	الطراز الوراثي	الطراز المظهري
p^2	CC	رمادي
2pq	Cc^h	رمادي
2pr	Cc	رمادي
q^2	c^hc^h	همالايا
2qr	c^hc	همالايا
r^2	cc	البينو

ب- r = تكرار الجين c

q = تكرار الجين c^h

p = تكرار الجين c

إذا تم افتراض أن H = تكرار النمط المظهري للهمالايا، فيكون:

$$H = q^2 + 2qr$$

$H + r^2 = q^2 + 2qr + r^2$

$H + r^2 = q + r$

$q = H + r^2 - r$

وبما أن :

$$p + q + r = 1$$

جـ- r = تكرار الجين c

$$r = \frac{2}{2 + 30 + 168}$$

$= \frac{2}{200} = 0.1$ تكرار الجين c

$q = H + 2r - r$

$q = \frac{30}{200} + (0.1) - 0.1$

$q= 0.3\ C^h$ تكرار الجين

وبهذا يكون تكرار p هو

$r - q - 1 = p$

$0.1 - 0.3 - 1 =$

$= 0.6$ تكرار الجين C

د- يمكن حساب الطرز الوراثية المتوقعة في الأرانب الرمادية كما يلي:

$p^2 = (0.5) = 0.25$

$2pq = (0.5)\ (0.1)$

$= 0.10$

$2pr + 2\ (0.5)\ (0.4)$

$= 0.4$

النسبة الكلية للطرز الوراثية = 0.25 + 0.1 + 0.4 = 0.75

وعليه تكون نسبة الطرز المظهرية الارانب الرمادية هي:

$$CC = \frac{25}{75} \times 100 = \%\ 33.3$$

$$Cc^h = \frac{10}{75} \times 100 = \%\ 13.3$$

$$Cc = \frac{40}{75} \times 100 = \%53.3$$

ثالثاً : الجينات المرتبطة بالجنس Sex-linked loci

1- السيادة غير التامة

يتم استعمال المعلومات المستقاة من كل من الذكور والإناث في الحساب المباشر لتكرارات الجينات المرتبطة بالجنس ذات السيادة غير التامة، ويجب إدراك أن الذكور قد تكون نقية XX أو نصف نقية XY ، بينما الإناث نقية دائماً YY.

مثال: لون الفراء في القطط محكوم بأليلات مرتبطة بالجنس ذات سيادة غير تامة، وهي الأسود والأصفر المقلم، علماً أن الإناث هي الوحيدة التي يكون لون فراءها مقلماً.

ما هي التكرارات الجينية في عشيرة من القطط، تكون طرزها المظهرية 331 ذكراً أسود و 267 أنثى سوداء و42 ذكراً أصفر و 7 إناث صفراء و 54 أنثى مقلمة؟

اللون الأسود b

اللون الأصفر Y

اللون المقلم bY

مجموع جينات اللون الأسود = 331 + (2 × 267) + 57 = 919

مجموع جينات اللون الأصفر = 42 + (2×7) + 54 = 110

مجموع الإناث في العشيرة = 267 + 7 + 54 = 328

مجموع الذكور في العشيرة = 331 + 42 = 373

مجموع الأليلات في العشيرة = (2× 328) + 373 = 1029

تكرار الجين الأسود = $\frac{919}{1029}$ = 0.893

تكرار Y = 1 - 0.893 = 0.107

أو $\frac{100}{1029}$ = 0.107

2- السيادة التامة

يحتوي الذكر على أليل واحد مرتبط بالجنس، ولهذا فإن تكرار صفة مرتبطة بالجنس في الذكور يعتبر مقياساً مباشرة للتكرار الجيني في العشيرة، بافتراض أن التكرارات الجينية المعنية بهذه الطريقة ممثلة للتكرارات الجينية بين الإناث كذلك.

مثال: صفة العين البيضاء في ذبابة الفاكهة مرتبطة بجين متنح مرتبط بالجنس، وقد وجد أن عشيرة من ذباب الفاكهة تحوي 170 ذكراً أحمر العين و 30 ذكراً أبيض العين، فما هي نسبة التكرارات الجينية، وما هي النسبة المئوية المتوقعة للإناث بيض العيون.

عدد الكروموسومات في العشيرة = 170 + 30 = 200

عدد الكروموسومات الحاملة لجين متنح = 30

تكرار q= $\frac{30}{200}$ = 0.15

تكرار p = 1 - 0.15 = 0.85

وبما أن الإناث تحوي YY ، فإنها ستحوي زوجاً من الأليلات فإن توقع التكرارات الجينية.

q^2= (0.15) = 2.25 أو 2.25% نسبة الإناث بيض العيون المتوقعة.

مراجع الفصل الخامس عشر

Bogorad, L., J. Cell Biol., 91 (1981) 256.

Cohen, S., Amer. Sci., 61 (1973) 437.

Gillham, N.W., Sci. Amer., 223 (1970) 22.

Grivell, L., Sci. Amer., 248 (1983) 78.

Preer, J. R., Annu. Rev. Genet., 5 (1971) 361.

Sager, R., Bioessays, 3 (1985) 180.

Schwartz, R. M. and Dayhoff, M.O., Science, 199 (1978)395.

Spencer, D. et al, Proc. Natl. Acad. Sci., 81 (1984)493.

Tzagoloff, A. et al, Ann. Rev. Biochem., 48 (1979)419.

Weden. N.F., J.Mol. Evol., 17 (1981)133.

الفصل السادس عشر

الوراثة والسلوك
Genetics & Behaviour

- مقدمة
- دراسة سلوك ضروب وراثية مختلفة
- دراسة سلوك معين
- دراسة تأثير جين مفرد واحد على السلوك.
- وراثة السلوك البشري.

الفصل السادس عشر

الوراثة والسلوك

Genetics & Behaviour

مقدمة

يمكن تعريف السلوك Behaviour بأنه مجموعة التفاعلات باتجاه المحفز سواء كان ذلك المحفز كيميائياً أو طبيعياً، ويمكن تعريفه بصورة عامة: «السلوك هو كل عمل أو تفاعل أو استجابة ضد أي مؤثر»، ولهذا يمكن اعتبار انحناء النباتات نحو الشمس أو هرب الحيوانات من أعدائها، أو مهاجمة الحيوانات المفترسة ضحاياها، أو بناء الطيور أعشاشها، أو طقوس تزاوج بعض الحشرات والحيوانات أو محاولة الإنسان تفادي بعض المواد التي تسبب له الألم أنواعاً مختلفة من السلوك.

يعود جزء كبير من السلوك الحيواني إلى الغريزة الطبيعية، وهو ما يسمى «السلوك الموروث Inherited Behaviour»، وإن كان باستطاعة الحيوان اكتساب نوع آخر من السلوك بالاعتماد على تجربته الذاتية، وهو ما يسمى «السلوك المكتسب Acquired Behaviour».

بدأ علماء الفسلجة بدراسة سلوك الكائن الحي منذ بداية القرن العشرين، وبدأت التجارب للتمييز بين السلوك الطبيعي والسلوك المكتسب، ومدى استطاعة الكائن الحي نقل تجربته الذاتية وتحويل سلوكه المكتسب إلى سلوك طبيعي غريزي في الأجيال الناتجة منه، وبزغ تدريجياً علم جديد هو علم «وراثة السلوك Behaviour Genetics».

أعلن علماء وراثة السلوك في عام 1965 بأن هناك ثلاث طرق رئيسية لدراسة السلوك هي:

1- دراسة ضروب -أو أنواع- وراثية مختلفة، وتمييز الفروق السلوكية بينها، ثم دراسة إمكانية توريث سلوك مكتسب إلى الأجيال التالية.

2- اختيار سلوك معين ضمن عشيرة هجينة، ثم دراسة إمكانية توريث ذلك السلوك.

3- دراسة تأثير جينات مفردة على السلوك، وذلك من خلال دراسة سلوك مجموعة برية والمجموعات المطفرة ومنها:

1) دراسة سلوك ضروب وراثية مختلفة.

تتم في هذه الطريقة الأولى «دراسة سلوك ضروب» أو أنواع -وراثية مختلفة، ومن افضل الأمثلة على هذه الدراسة هي:

أ) التفضيل الكحولي في الفئران.

ب) دراسة سلوك الفئران في مجال مفتوح.

ج) اختيار شريكة الحياة في قرود البابون.

ا- التفضيل الكحولي في الفئران Alcohol Reference in Mice

تمت مقارنة أربعة ضروب strains من الفئران عبر فترة استغرقت ثلاثة أسابيع، وقد تم وضع ثمانية قناني، أربعة مملوءة بالماء المقطر وأربعة بالكحول الذي يتراوح تركيزه ما بين 1.5 - 15%، في أقفاصها، وتم مقارنة الاستهلاك اليومي لهذه الضروب، وكما يأتي:

الضرب	الاسبوع	الاستهلاك الاسبوعي للكحول مقارنة مع بقية السوائل	المعدل العام للاستهلاك الكحولي خلال فترة التجربة مقارنة ببقية السوائل
C57BL	1	0.085	0.094
	2	0.093	
	3	0.104	
C3H/2	1	0.065	0.069
	2	0.066	
	3	0.075	
BALAB/C	1	0.024	0.020
	2	0.019	
	3	0.018	
A/3	1	0.021	0.017
	2	0.016	
	3	0.015	

يتضح من الجدول تفضيل الضربين الأوليين (C57BL, C3H/2) الكحول خلاف الضربين الآخرين (BALB/C, A/3)، ولا شك أن تفضيل الكحول يعتمد على النمط الوراثي لكل ضرب، خاصة أن جميع الضروب ربيت في بيئة واحدة.

ينتمي جميع الفئران في التجربة إلى نوع واحد، مما يدل على أن الاختلاف في النمط الوراثي هو اختلاف بسيط في مواقع بعض الأليلات، وعند تضريب هذه الضروب مع بعضها مثل تضريب ضرب محب للكحول مع ضرب كاره للكحول، فإن تفضيل الأجيال الناتجة للكحول هو تفضيل معقد، ولا توجد إجابة واضحة المعالم، ويبدو من النتائج الحالية أن عدد الأليلات المشتركة في عملية تفضيل الكحول من عدمه لا تزيد عن أليل واحد أو اثنين.

ب) سلوك الفئران في مجال مفتوح Open-field Behaviour in Mice

تميل الفئران -عادة- عند وضعها في محيط جديد إلى استكشاف ذلك المحيط بحذر وعصبية، وتظهر عصبية الفئران من كثرة تغوطها وتبولها، ولإجراء التجارب المختبرية، يتم وضع الفئران في صندوق مقسم إلى مربعات ويتم حساب مقياس سرعة الاكتشاف من قياس عدد المربعات التي اكتشفها الفأر، وتقاس عصبيته من عدد مرات التغوط والتبول.

لاحظ الباحثون فروقاً جوهرية بين ضربين من الفئران هما:

1) ضرب BALB/cJ الأبيض اللون، الشديد العصبية والحذر للغاية.

2) ضرب C57BL/6j المنقط بنقاط رمادية، وغير العصبي وسريع الاكتشاف. ولاحظ العلماء أنه عند تضريب الضربين معاً، فإن الفئران المنقطة الناتجة من هذا التزاوج قد تصرفت كسلالة C5، بينما تصرفت الفئران البيض الناتجة كسلالة BA مما يدل على أن الجين المسؤول عن لون الفأر قد يكون المسؤول عن هذا التصرف السلوكي.

ج) اختيار البابون لشريكة حياته Baboon Mate Selection

يعتبر البابون أحد أنواع القردة العليا في أفريقيا، وهناك جنس واحد منه هو Papio، المحتوي عدة أنواع منها:

1) Papio anubi الذي لا تتزاوج أفراده إلا في موسم معين، ويعتمد الزواج وعدد إناث الذكر على قوة الذكر ومرتبته في قبلية البابون، وتنفصل الإناث عن الذكور بعد انتهاء موسم التزاوج.

2) P.hamadryas الذي تختار أفراده زوجة واحدة أو اثنتين على الأكثر، وتستمر الإناث والذكور معاً طوال العمر.

لاحظ الباحثون أن إناث أنوبي anubi التي تتزاوج مع ذكور «همادرايس hamadryas»تتعود على الحياة المشتركة للقبيلة بسهولة، ولكن الذكور الناتجة من هذا التزواج تتصرف أحياناً كآبائها وأحياناً كذكور أنوبي، مما يدل على أن عملية اختيار الزوجة تخضع -جزئياً- إلى نمط وراثي معين تحت السيطرة الجينية - خاصة أن معظم أنواع قرود البابون تخضع لظروف بيئية واحدة وتعيش في نفس المنطقة.

2) دراسة سلوك معين

يتم في هذه الطريقة «الطريقة الثانية» اختيار سلوك معين ومحاولة تتبع انتقال هذا السلوك إلى الأجيال التالية، ومن أفضل الأمثلة على هذه الدراسة هي:

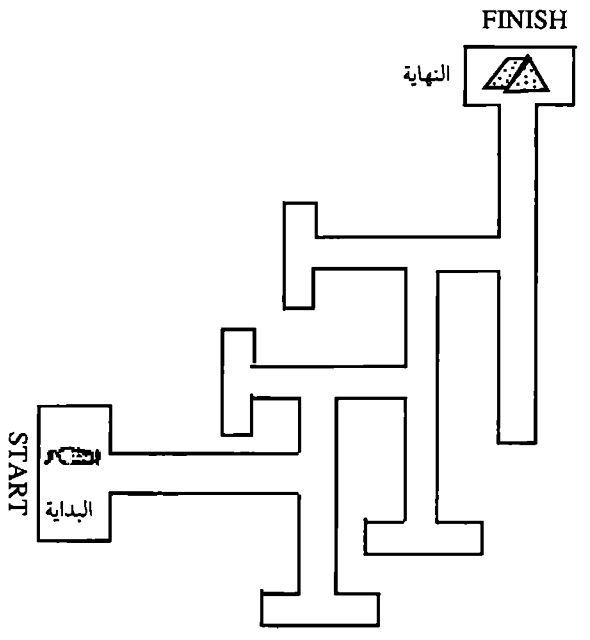
أ) تعليم المتاهة في الجرذان.

ب) الإحساس بالجاذبية الأرضية في ذبابة الفاكهة.

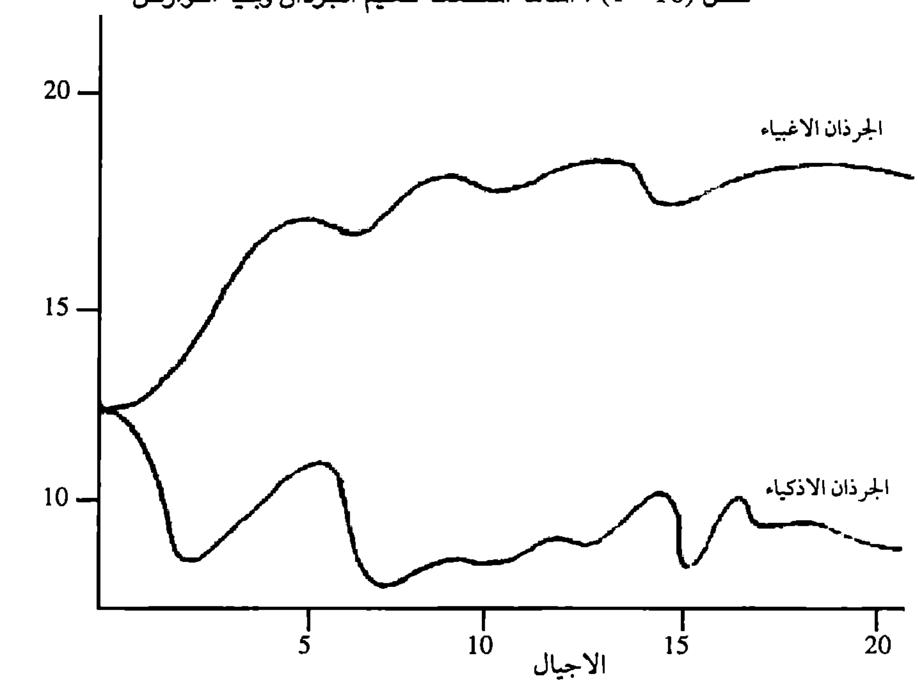
أ) تعليم المتاهة في الجرذان **Maze learning in Rats**

تتكون المتاهة التقليدية من غرف بشكل حرف T متصلة ببعضها (شكل 16 - 1)، ويوجد الطعام في آخر غرفة من غرف المتاهة، وفي المحاولة الأولى، يقوم الجرذ باستكشاف جميع غرف المتاهة، ثم تقل أخطاؤه تدريجياً، وبحيث يصل الجرذ الجائع في نهاية الأمر إلى الطعام بصورة مباشرة، ويتم حساب درجة ذكاء الجرذ من خلال حساب معدل الصواب والخطأ في بحثه.

يتم تقسيم الجرذان إلى مجاميع اعتماداً على درجة سرعتهم في الوصول إلى الطعام، ويتم توليد كل مجموعة على حدة لعدة أجيال، وإلى أن يتم التوصل إلى



شكل (16 - 1) : المتاهة المستعملة لتعليم الجرذان وبقية القوارض



شكل (16 - 2): المقارنة بين قدرة وعدم قدرة الجرذان لتعلم المتاهة

مجموعتين إحداهما تضم اذكى الجرذان والأخرى تضم أغبى الجرذان، وبالوصول إلى الجيل الثامن تصبح الفروق كبيرة وبحيث يصبح أغبى جرذ في مجموعة الذكاء، اذكى من أي جرذ في مجموعة الغباء (شكل 16 - 2)، ولكن تجارب أخرى أثبتت أن استطاعة جرذ معين اجتياز المتاهة ليست دليلاًعلى ذكاءه التام، إذ تستطيع الجرذان الغبية القيام بأعمال افضل من الجرذان الذكية ومنها:

1) اجتياز تجارب المجال المفتوح «أسرع بكثير من الجرذان الذكية والتي تكون حساسة للغاية».
2) الهرب بسهولة من الأقفاص.
3) حل المشاكل المتعلقة بإيجاد غذاءها بسرعة.

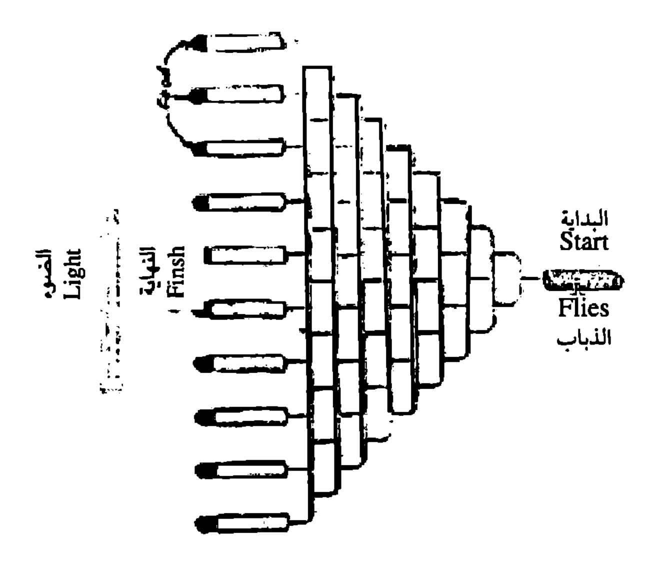
لهذا لا يمكن اعتبار ذكاء جرذ في مجال معين صفة عامة، وإنما هي صفة خاصة بذلك المجال.

ب) الإحساس بالجاذبية الأرضية في ذبابة الفاكهة Geotaxis in Drosophilla

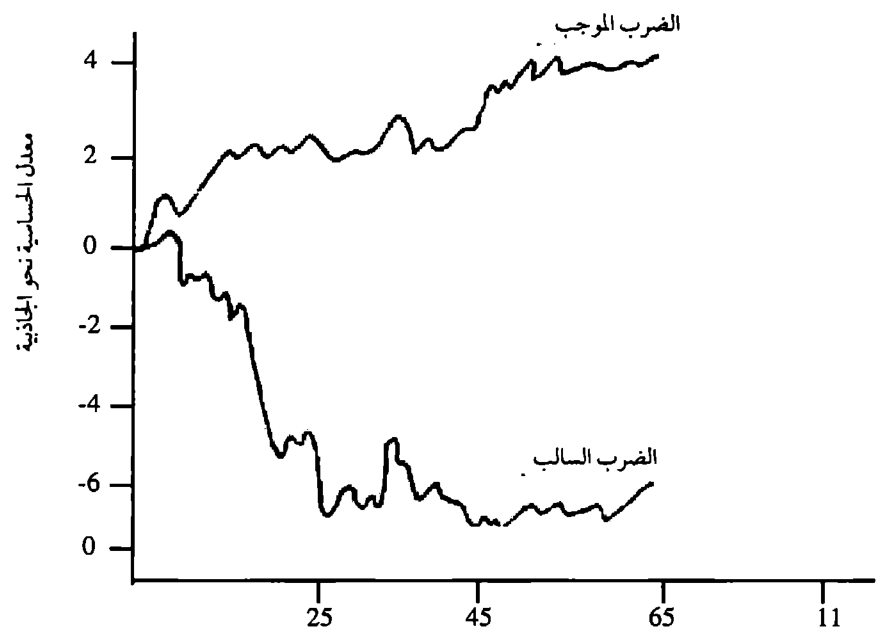
تم تصميم متاهة عمودية تسع 200 ذبابة فاكهة (شكل 16–3)، وتم وضع مصباح فلورسنتي في النهاية المقابلة لنقطة الدخول، وعند السماح لذباب الفاكهة بالمرور عبر المدخل، فإن قسماً منه سيطير إلى أعلى المتاهة وآخر إلى أسفلها، بينما تتوزع البقية ما بين الأعلى والأسفل، ويمكن اعتبار الذباب الطائر إلى الأعلى موجب السلالة، والذباب الطائر إلى الأسفل سالب السلالة، وبتضريب كل سلالة على حدة، فإن أجيال ذباب الفاكهة الموجب ستكون أقوى بكثير من أجيال السلالة السالبة، وقد وجد العلماء أن عدداً من الأليلات المتعددة في كروموسومات 2و3و4 تسيطر على اتجاه الذبابة عكس أو مع الجاذبية الأرضية، ولهذا تعتبر هذه الخاصية موروثة تقريباً (شكل 16–4).

3) دراسة تاثير جين واحد مفرد على السلوك Single-gene effects on behaviour

أتت أكثر المعلومات دقة حول تأثير الجينات على السلوك من دراسة تأثير جينات مفردة على السلوك، ويتم ذلك من خلال دراسة سلوك النوع البري والطفرات الناتجة منه، ومن ثم مقارنة التسلسل النيوكليوتايدي للجين في النوع البري مع التسلسل



شكل (16 - 3) : متاهة الاحساس بالجاذبية للحشرات



شكل (16 - 4) : المقارنة بين الضرب الموجب والسالب والضرب الحساس

النيوكليوتايدي للجين في الأنواع المطفرة، ويتم خلال هذا النوع من التجارب إلغاء تأثير البيئة إلى حد كبير لتوضيح التأثير الجيني تماماً، ومن الأمثلة على هذه الدراسة:

أ) سلوك تنظيف الخلية في النحل:

تلوث بكتريا Bacillus larvae خلايا النحل باستمرار من خلال إصابتها ليرقات النحل، وتقاوم بعض ضروب النحل المسمى (النحل الصحي hygienic honeybess» هذا المرض وذلك من خلال قيام العاملات بفتح الخلايا المغلقة بالشمع وازالة اليرقات المصابة بالعدوى من الخلية، بينما توجد ضروب أخرى من النحل التي لا تستطيع عاملاتها فتح الخلايا أو إزالة اليرقات.

أثبت علماء الوراثة الجزيئية أن سلوك النحل الصحي يعود إلى وجود جينين متنحيين فيه، هما جين uu المسؤول عن فتح الخلايا،، والجين rr المسؤول عن إزالة اليرقات المصابة، وتم توصلهم إلى هذه الفرضية بعد قيامهم بتضريب نحل غير صحي نقي UURR مع نحل صحي نقي uurr، فكان الجيل الأول مكون من نحل غير صحي UuRr والذي عندما تم تهجين ذكوره بملكاته، كان الناتج كما يأتي:

- U-R- نحل غير صحي غير قادر على فتح الخلايا وإزالة اليرقات المصابة.
- uuR- نحل قادر على فتح الخلايا، ولكنه غير قادر على إزالة اليرقات المصابة.
- U-rr نحل قادر على إزالة اليرقات المصابة، لكنه غير قادر على فتح الخلايا.
- uurr نحل صحي قادر على فتح الخلايا وإزالة اليرقات المصابة.

ب) السلوك الراقص في الفئران Waltzer mice

تقوم بعض الفئران بمسك ذيلها بين أسنانها والدوران بصورة مستمرة حول نفسها، فتبدو وكأنها ترقص رقصة «الفالسWaltz» ولهذا سميت الفئران الراقصة Waltzer mice، ويعود سبب ذلك إلى حدوث طفرة وراثية في الجينات المسؤولة عن تركيب الأذن الداخلية، مما يؤدي إلى تفسخ الأذن الداخلية، وهذا يؤدي إلى فقدان توازن الفأر وتحركه بهذه الصورة.

ج) الإحساس الكيمياوي في البكتريا Chemotaxsis in Bacteria

يتحكم عدد من الآليات في الإحساس الكيمياوي في البكتريا، حيث تقوم البكتريا

المتحركة بواسطة أسواطها أو أهدابها بتفادي (او الانجذاب إلى) عدد من المواد الكيمياوية المختلفة، كما تحوي البكتريا أليلاً واحداً أو أكثر يتحكم في عملية دوران البكتريا حول نفسها مع أو عكس اتجاه عقرب الساعة.

د) وراثة السلوك في الديدان الخيطية Behaviour genetics of a Nematode

بدأ العالم الأمريكي سيدني برينر Sidney Brenner في عام 1968، بدراسة التأثير الجيني على السلوك في الدودة الخيطية Caenorhabditis elegans، وكان برينر قد درس تضاعف (د ن أ)واستنساخ(ر ن أ)والشفرة الوراثية في هذه الدودة، وعندما بدأ بدراسة السلوك، فإنه كان يأمل أن يشرح وراثياً الجهاز العصبي للدودة باستعمال تقنيات تم نجاحها في كائنات أخرى، وقد تم اختيار هذه الدودة لأن طولها لا يتجاوز المليمتر الواحد، وتتكون من 600 خلية 300 منها في الجهاز العصبي، ولهذا يمكن تربيتها في أطباق بتري Petri dishes المحتوية على الأكار agar، وقد بدأ برينر أبحاثه بإنتاج عدد كبير من الطفرات الوراثية، يمكن تقسيمها إلى ثلاثة أنواع:

1) الديدان الطافرة كيمياوياً التي تتأثر إيجابياً أو سلبياً بالمحفزات الكيمياوية، فعند وضع أيون الكلور -مثلاً- في وسط طبق الاكار، تتجه ثلاثة ضروب من الأنواع البرية بصورة مباشرة إليه، بينما تتجه الأنواع الطافرة من هذه الأنواع البرية بصورة ملتوية وغير مباشرة. (الشكل 16-5).

2) الديدان الطافرة حرارياً والتي تتأثر أنواعها بالحرارة أو البرودة.

3) الديدان الطافرة حركياً، فالدودة البرية تتحرك بنعومة على سطح الأكار، بينما تدور بعض الأنواع الطافرة على محورها الطولي أثناء الحركة، بينما تتحرك أنواع أخرى بشكل رعشات على طول محورها.

لقد حاول برينر إيجاد علاقة بين السلوك المحور وبين التغيرات الكيموحياتية والتركيبية في الجهاز العصبي، ومع تقدم الزمن، ازدادت أهمية هذه التجربة وانتشرت الأعمال البحثية حول هذه الدورة في عدد كبير من مختبرات العالم، وأصبحت الدودة (والتي لها 6 أزواج من الكروموسومات) توازي ذبابة الفاكهة كحيوان مختبري محبذ، ولا زال رسم الخارطة الجينية والارتباطية لها مستمراً لحد الآن

Bent headed Nutants
الطفرة ذات الراس المنحني
شكل (16 - 5) : الاحساس الكيمياوي في الديدان الخيطية

وراثة السلوك البشري Human Behaviour Genetics

تعتبر إجراء تجارب حول العلاقة بين سلوك الفرد البشري والتأثير الجيني على ذلك السلوك من أصعب الأمور، لأن تفسير سلوك أي فرد إنما يعتمد على ذكاء ذلك الفرد وشخصيته وعاطفته وحساسيته، إضافة إلى تأثير بيئته، وجميعها أمور نسبية، فالفرد في قبيلة بدائية قد يكون أذكى من طالب في إحدى الجامعات، ولكنه لن يستطيع اجتياز اختبار الذكاء المعد لطلاب الجامعة، كما إن اختبارات الذكاء المعدة لطلاب جامعة في فرنسا غير صالحة لطلاب جامعة في بلد آخر، كما تلعب عوامل عديدة أخرى دورها في تكوين سلوك الفرد -كتأثير أحد الأبوين أو أحد الأصدقاء أو رؤية حادثة معينة -بحيث يصعب تشخيص أو إرجاع سبب حدوث ذلك السلوك إلا بعد دراسات نفسية طويلة، والحقيقة أن علماء النفس بمجهوداتهم -منذ القرن الثامن عشر- لدراسة السلوك البشري قد مهدوا الطريق أمام علماء «وراثة السلوك» للقيام بدورهم، والتعاون وثيق – في أبحاث السلوك- بين علماء النفس وعلماء

الوراثة وعلماء البيئة للتوصل إلى أسباب السلوك البشري.

اكتشف الأطباء -منذ وقت طويل- وجود علاقة مترابطة بين بعض الأمراض الوراثية الناتجة عن شذوذ كروموسومي مثل مرض هنتكتون Huntington's disease وتزامن دون Bown's syndrome وغيرها وبين سلوك الفرد المصاب بها، كما أن بعض الأمراض المعتقد أن لها علاقة بالوراثة -وإن لم يتم إثبات ذلك لحد الآن- مثل انفصام الشخصية Schizophrenia ومرض الكآبة الجنوني Manic-depressive illnes لها علاقة بسلوك الفرد.

تهدف وراثة السلوك البشري إلى محاولة تخليص المجتمع البشري من بعض المعوقات السلوكية للأفراد، ليتمكن الفرد المريض من العيش بسلام في مجتمعه، فيمكن تكليف الأفراد المصابين بتخلف عقلي - بعد دراسة سلوكهم - بأعمال تتناسب وإمكانياتهم مما يخلق منهم أفراداً نافعين للمجتمع، ولكن لا زالت مثل هذه الدراسات في بداية الطريق، ويجب عدم إعطاء آراء جازمة عندها، مما سيؤدي بالأمور إلى كارثة، كما حدث عندما عالج الحزب النازي مشكلة (تفوق الجنس الآري) كما يأتي:

نقاوة الجنس الآري

اهتم الألمان في الفترة ما بين 1900 - 1930 بتحسين المادة الوراثية للإنسان، وتم تشجيع الأفراد الذين لهم أنماط وراثية جيدة -خالية من الأمراض الوراثية- على إنجاب أطفال من أفراد لهم نفس الأنماط الوراثية، ولهذا اعتقد الكثير من الألمان أن «تحسين النسل Eugenics» هو أفضل الوسائل لتحسين الجنس الآري الألماني، وشجع الحزب النازي بقيادة هتلر هذه الفكرة وتم وضع عدد من المواصفات للفرد السائد المتفوق منها الطول، ولون الشعر، ولون العين، وغيرها، وأصدر قانون تعقيم الأفراد عام 1933 الذين لا تنطبق عليهم مواصفات الفرد السائد المتفوق، وللمساعدة على تحقيق نقاء جنسي، أسس الحزب النازي «مزارع تناسل» تديرها الدولة حيث يمكن للنساء الآريات إنجاب أطفال من رجال آريين، مع رعاية الدولة لأطفالهم، كما قام الحزب النازي بإبادة آلاف الأفراد من الألمان والشعوب الأخرى التي لا تنطبق عليهم مواصفات الجنس البشري المثالي، وانتهى مشروع هتلر مع هزيمة ألمانيا عام 1945، ولكن مثل هذا المشروع كان محكوماً عليه بالفشل لأسباب كثيرة منها:

1- يحوي الإنسان -كغيره من الكائنات الحية- أليلات سائدة وأخرى متنحية، ولا يمكن التخلص من الأليلات المتنحية بتزاوج أفراد حاملة لأليلات سائدة خلال فترة قصيرة من

الزمن، فالأمر مستحيل على المدى القصير وغير عملي على المدى البعيد.

2 - تعتبرعملية خلق نمط وراثي واحد حامل لنفس الأليلات مضراً جداً لتلك السلالة البشرية، حيث يمكن القضاء على جميع السلالة من خلال تعرضها إلى وباء معين، بينما تعتبر السلالات البشرية الهيجنة أقدر السلالات على مقاومة الأوبئة والأمراض.

3- لا يوجد دليل علمي يثبت أن ذكاء الإنسان يتحدد بالنمط المظهري له وليس بالنمط الوراثي، فالإنسان أزرق العين قد يكون أو لا يكون أذكى من إنسان له لون عين مختلف.

4- لا تكمن قوة الجنس البشري في تفوق الجنس الأبيض أو الأسود أو الأصفر وإنما تكمن في تنوعه الجيني الوراثي.

لهذا يجب على علماء «وراثة السلوك» الابتعاد عن تبسيط مثل هذه المشاكل وتناولها بمنتهى الحذر لما لها من أبعاد اجتماعية ونفسية وسياسية.

مراجع الفصل السادس عشر

Bastock, M., Evolution, 10 (1956) 421.

Byers, D. et al. , Nature, 289 (1981) 79.

Brenner, S., Genetics, 77 (1974) 71.

Gailey, D. et al, 111 (1985) 795.

Harris, W.A., J. Neurogenet. , 2 (1985) 179.

Heston, L.L., Science, 167 (1970) 249.

Livibgstone, M. S., Proc. Natl. Acad. Sci., 82 (1985) 5795.

Plomin, R. et al., Nature, 360 (1983) 80.

Riddle, D. L., J. Nematol., 10 (1978) 1.

Siegel, R.W. et al, Behav. Genet., 14 (1984) 383.

Tully, T., Behav. Genet., 14 (1984) 527.

Ward, S., Proc. Natl. Acad. Sci, 70 (1973) 817.

الفصل السابع عشر

الوراثة والتطور
Genetics & Evolution

- مقدمة
- نظريات التطور
- نظرية الانتخاب الطبيعي
- الداروينية الجديدة
- نظرية الخلق الخاص.
- التطور الجزيئي.
- تطور النظم الحياتية.

الفصل السابع عشر

الوراثة والتطور

Genetics & Evolution

مقدمة:

ولع الإنسان منذ نشوء التاريخ بالبحث عن أصله وأسباب تكونه وتكون الكائنات الحية المحيطة به من نبات وحيوان، وانعكس هذا الولع بشكل آراء تضمنتها الأساطير السومرية والبابلية والكلدانية والمصرية القديمة والصينية واليابانية وأساطير شمال أوربا وغيرها من أساطير شعوب العالم، واتفقت هذه الأساطير على بداية نشوء الخلق من خلال تأثير أشعة الشمس وعوامل طبيعية أخرى، كما اتفقت على أن نشوء النبات سبق نشوء الحيوان، وأن الإنسان قد نشأ في نهاية المطاف، وفيما عدا الأساطير، لم تصل إلينا أقوال علماء تلك الشعوب المنقرضة إلا من خلال أقوال فلاسفة اليونان مثل انكسندر وثالس وامبدوكاليس وأرسطو الذين اتفقوا على «أن الحياة نشأت بتأثير الشمس على الأرض التي كانت على درجة فائقة من الرطوبة، بحيث فارت عناصر الأرض الرطبة وتدفقت منها فقاقيع تحولت إلى حيوانات أولية وديدان، واستمر ظهور الحيوانات والنباتات من داخل الأرض في مراحل كثيرة،، بحيث تحسن شكل كل مرحلة عن تلك التي سبقتها، ولما قارب سطح الأرض على الجفاف ظهر البشر بأشكال قبيحة في بداية الأمر ثم تحسنت صورهم بمرور الأزمان»، وأيد عدد كبير من فلاسفة المسلمين أقوال فلاسفة اليونان وحسنوها وزادوا عليها، فهم أول من قال بـ «نظرية التطور» بمعناها الحديث، فقد صنف «إخوان الصفا» الحيوانات والنباتات إلى أنواع، فاعتبروا الحشائش أقلها منزلة والنخيل أعلاها منزلة وأقربها للحياة الحيوانية، ثم اعتبروا الحلزون أقل الحيوانات منزلة -لاعتقادهم أن صدفته هي الجزء النباتي منه-، واعتبروا القرود أعلى الحيوان منزلة وأقربها إلى الإنسان، ووافق ابن مسكويه الخازن هذا الرأي وقال: «ليس بين القرد والإنسان إلا اليسير الذي إذا تجاوزه صار إنساناً»، وذكر ابن خلدون في مقدمته ما شابه ذلك فقال: «إن آخر أفق المعادن متصل بأول أفق النبات مثل الحشائش وما لا بذر له، وآخر أفق النبات مثل النخل والكروم متصل بأول أفق الحيوان مثل الحلزون وذات الأصداف، وآخر أفق الحيوان وهو القرد متصل بأول أفق الإنسان صاحب الفكر والروية، وهذا آخر ما

وصل علمنا إليه»، وأيد الجاحظ والقزويني والدميري مثل هذه الآراء، ولكن لم يستطع فلاسفة اليونان أو علماء الإسلام إعلان نظرية تطور متكاملة لعدم تقدم العلوم في ذلك الوقت خاصة علمي التصنيف والمتحجرات.

نظريات التطور Theories of Evolution

يمكن تعريف التطور بأنه: «عملية تغيير مستمرة يحدث فيها تكون مواد معقدة من مواد أبسط»، وقد ظهرت أولى الآراء المتعلقة بتطور الكائنات الحية في أوائل القرن الثامن عشر وتزامنت مع اكتشاف متحجرات Fossils أنواع عديدة من النباتات والحيوانات المنقرضة -خاصة الديناصورات الضخمة - في مختلف مناطق العالم، خاصة في بريطانيا وفرنسا والولايات المتحدة والصين وسنغافورة وغيرها من بلاد العالم، وقد تطورت هذه الآراء إلى نظريات في القرن التاسع عشر والعشرين، خاصة بعد اكتشاف أن أبسط الكائنات الحية تركيباً يوجد في الطبقات العميقة من الأرض والتي تعتبر أقدم الطبقات الأرضية تكويناً (جدول 17 - 1)، وإن كانت لا توجد نظرية تطورية متكاملة لحد الآن، رغم الاعتراف بأهمية نظرية «الانتخاب الطبيعي لدارون» والواقع أن اسم شارلس دارون ارتبط بنظرية التطور، رغم استفادة دارون من آراء الكثير من العلماء الذين سبقوه، والذي أشار إليهم وإلى آرائهم في كتبه الشهيرة مثل «أصل الأنواع» و «أصل الإنسان» وغيرها، ومن هؤلاء العلماء:

1) شارل لويس مونتيسيكيو C.L. Montesquieu

فيلسوف فرنسي ومؤرخ (1689 - 1755) الذي أعلن أن للزمن تأثيره على تكوين الأنواع، وحسب اعتقاده فإن أنواع الكائنات الحية كانت قليلة العدد عند تكوينها ثم تضاعفت وتنوعت مع مرور الزمن.

2) جورج بافون Georges Buffon

عالم أحياء طبيعي فرنسي (1707 - 1788)، ويعد أشهر علماء الأحياء في عصره، صنف الحيوانات في مجاميع متتالية، وظهر كتابه عن «التاريخ الطبيعي» ما بين العامين 1788 - 1749، وقد تساءل في مجلده الأول عن إمكانية وجود أصل مشترك بين الحصان والحمار، إلا أنه اضطر للتراجع عن رأيه تحت تأثير ضغط الهيئة الدينية في جامعة السوربون والتي ذكرت أن هذا الرأي سيؤدي إلى اعتبار القرد والإنسان من أصل واحد، مما حدى به إلى

الامتناع عن إبداء أي رأي حول علاقة المجاميع الحيوانية مع بعضها أو احتمال تطورها.

3) كارل لينوس Carolus Linnaeus

عالم نباتي سويدي (1707 - 1778)، مؤسس علم التصنيف الحديث، الذي اعتقد بامكانية تطور الأنواع وتغيرها إلى أنواع جديدة، ولكن ليس الأجناس Genus.

4) دينس ديدرو Denis Diderot

فيلسوف فرنسي (1713 - 1784) الذي اعتقد أن جميع الحيوانات نشأت من أصل واحد، ثم أثرت البيئة على تغير أو تضاعف أو اضمحلال عدد من الأعضاء.

5) اراسموس داروين Erasmus Darwin

عالم أحياء طبيعي بريطاني (1731 - 1802) وجد شارلس دارون، الذي اعتقد أن تغير الأنواع المستمر يحدث نتيجة الرغبة الجامحة أو الألم أو الفرح أو الجوع أو الخطر، مما يؤدي إلى إحداث تحور ضمن النوع وهذا يؤدي إلى اكتساب ذلك النوع صفات تساعده على البقاء.

6) جورج كوفيه Georges Cuvier

عالم أحياء فرنسي (1769 - 1832) وأول من قارن بين الحيوانات المتحجرة والحيوانات الحالية، ولكنه فسر وجود أنواع مختلفة من النباتات والحيوانات المتحجرة في طبقات مختلفة من سطح الأرض (عصور جيولوجية مختلفة) على أساس نظرية الخلق الخاص Special Creation إذ افترض حدوث كارثة جماعية شملت كل الأرض ادت إلى فناء كائنات الأرض خلال عمر جيولوجي معين، وبعد فترة زمنية معينة، ثم خلق ونشوء كائنات حية شبيهة تقريباً بالكائنات المبادة.

وحسب هذه النظرية التي سماها «نظرية الكوارث»، فإن الأرض مرت بعدد من الكوارث الشاملة.

جدول (17 - 1) : الازمنة الجيولوجية

الزمن الجيولوجي	System	الفترة الزمنية	الكائنات الحية الموجودة
عصر الحياة الحديثة	Cenozoic		
الزمن الحالي	Recent	1	
البلايوسين	Pliocene	3 - 1	الانسان
الميوسين	Miocene	30	
الأليوجوسين	Oligocene	10	سيادة
الأيوسين	Eocene	25	اللبائن
الباليوسين	Pliocene	5	
العصر الوسطي	Mesozoic		
الكريتاسي (الطباشيري)	Cretaceous	70 - 60	اللبائن الاولى
الجوراسي	Jurassic	40 - 30	الزواحف العملاقة
الترياسي	Triassic	40 - 25	الاسماك العظمية
عصر الحياة القديمة	Paleozoic		
البرمي	Permian	60 - 30	الزواحف
الكربوني	Carboniferous	25 - 20	البرمائيات
الديفوني	Devonian	50 - 30	الاسماك / الحشرات
السلوري	Silurian	50 - 30	الحيوانات المتنفسة للاوكسجين
الأردفشيني	Ordovician	70 - 30	
الكمبري	Cambrian	100 - 70	اللافقريات البحرية
عصر ما قبل الكمبري	Pre - Cambrian		
الزمن البدائي	Proterozoic	950	
الزمن العتيق	Archeozoic	1/500	

7) شارلس ليل Charles Lyell

عالم جيولوجي بريطاني (1797 - 1875)، نقض نظرية الكوارث لجورج كوفيه في كتابه: «النكبات الجيولوجية Catastrophism» عام 1830، الذي أوضح فيه أن الأرض تغيرت ببطء وانتظام خلال بلايين السنين، ولا تزال تتغير باستمرار، ولكن لا يوجد أي دليل على حدوث كارثة شاملة (زلازل أو براكين أو عواصف) لجميع الأرض في نفس الوقت، وإنما تقع الكوارث في مواقع مختلفة وفي أزمان مختلفة، وقد أيد شارلس ليل نظرية دارون بكل قوة فيما بعد.

8) جان باتيست لامارك J.P. Lamarck

عالم أحياء طبيعي فرنسي (1744 - 1829)، ظهرت آراءه عام 1801 حيث توصل بصورة مستقلة إلى نفس ما وصل اليه ارأسموس دارون، وبصورة مفصلة أكثر، وقام برسم أول شجرة تطورية تمتد من الكائنات المجهرية إلى الإنسان وبحيث يشير موقع تفرع الأغصان إلى الأسلاف المشتركة، وقد بنى نظريته على قاعدتين هما:

أ) تميل جميع الكائنات الحية إلى التعقيد، فكل حيوان (أو نبات) معقد التركيب متطور من نوع سابق له، بينما تنشأ الكائنات الحية بسيطة التركيب بواسطة «التولد الذاتي Spontaneous generation»، الذي يمكن تعريفه بأنه توالد كائنات حية من كائنات غير حية، وكانت هذه النظرية محل إيمان جميع علماء الأحياء منذ عام 1680 وإلى أن دحضها العالم الفرنسي لويس باستور عام 1864.

ب) يميل الكائن الحي بتأثير العوامل فيه إلى تكوين عادات ستؤدي إلى تكوين أعضاء للاستفادة منها، ويتم انتقال هذه العادات المكتسبة إلى الأجيال التالية، فعلى سبيل المثال، فقد فسر لامارك طول عنق الزرافة بكون الزرافات القديمة المنقرضة (أسلاف الزرافة الحالية) ذات أعناق قصيرة، لكنها اعتادت على مد أعناقها باستمرار للحصول على أوراق الأشجار التي تعد مصدرها الرئيس للغذاء، مما أدى إلى كون الأجيال التالية ذات أعناق أطول، ومع استمرار عادة مد الرقبة طالت رقاب الأجيال التالية تدريجياً إلى أن وصلنا إلى الزرافة الحالية.

9) قسطنطين صامويل رافينسكي C.S. Rafinesque

عالم نبات أمريكي (1783 - 1840)، توصل بعد دراسة آلاف النباتات والحيوانات إلى الإيمان بنظرية الانتخاب الطبيعي في عام 1833، حيث قال: « تؤثر العوامل الطبيعية على كائن

حي إذا استمرت مدة طويلة من الزمن، بحيث ينتج ذلك الكائن عدة أنواع، يختلف الأخير منها اختلافاً كبيراً عن البقية بحيث يمكن القول عنه أنه نوع جديد».

10) الفرد روسل والاس A.R. Wallcace

عالم طبيعي بريطاني (1823 - 1913) توصل أثناء دراسته للحشرات في أمريكا الجنوبية والملايو إلى نفس نظرية دارون، وتم نشر بحوثهما معاً عام 1844.

نظرية الانتخاب الطبيعي The Theory of Natural Selection

ولد شارلس روبرت دارون C.R. Darwin عالم الأحياء الطبيعي البريطاني الشهير عام 1809، ودرس في جامعتي أدنبرة وكمبردج، ثم اشترك في البعثة العلمية المكلفة بمسح جزر المحيط الأطلسي والهادي المحيطة بأمريكا الجنوبية على ظهر السفينة بيجل Beagle ما بين 1831 - 1836، حيث قام بدراسة الكائنات الحية والتنقيب عن المتحجرات في تلك الجزر، ولاحظ اختلاف المظهر الخارجي لطيور وحيوانات الجزر المتناثرة -رغم كون الجزر من أصل واحد وتحت مناخ واحد ولا يبعد بعضها عن بعض إلاعدة كيلو مترات- مما جعله يفكر في نظرية «الانتخاب الطبيعي» أثناء سفرته، وبعد عودته إلى لندن قرأ بمحض الصدفة البحث الاقتصادي المشهور «مقالة حول أسس السكان"" Essay on the principle of population للعالم الاقتصادي الشهير «توماس روبرت مالثوس T.R. Malthus الذي عاش بين 1834 - 1766» المنشور عام 1798، والذي ذكر فيه أن سكان العالم يتزايدون بمتوالية هندسية، بينما يتزايد إنتاج الطعام بمتوالية حسابية، مما يؤدي إلى حدوث صراع بين الأفراد من أجل البقاء وحدوث الحروب أو المجاعة.

ملاحظة:

المتوالية (النسبة) الهندسية للزيادة = ج = م + (ع. ر 1) ن

المتوالية (النسبة) الحسابية للزيادة = ج = م + ن (ع. ر 1)

حيث ج = عدد السكان بعد (ن) من السنين.

م = عدد السكان الأصليين.

ع = النسبة المئوية للزيادة.

اقتنع داروين أن الصراع من أجل البقاء سيؤدي إلى تكون أنواع جديدة، ولهذا بدأ بجمع الأدلة الثبوتية لنظريته خلال العشرين سنة التالية من حياته، وأكمل تأليف كتابه «أصل الأنواع بواسطة الانتخاب الطبيعي "Origin of Species by mens of Natural Selection» عام 1844، لكنه لم يره إلا لعدد محدود من أصدقائه خوفاً من ردة الفعل الدينية ضده، ولكنه استلم عام 1858 رسالة من «الفريد والاس» تتضمن بحثاً يحمل نفس آراء داروين حول الانتخاب الطبيعي مما حمله على -وتحت ضغط أصدقائه- على كتابة بحث يتضمن نفس خطوط بحث والاس، وتم إلقاء بحثي داروين ووالاس معاً أمام الجمعية اللينوسية البريطانية عام 1858، ثم تم نشر كتاب داروين «أصل الأنواع» عام 1859 الذي أثار ضجة كبيرة في العالم لا تزال آثارها باقية لحد الآن، وزاد تأجيج الصراع نشر داروين كتابه الثاني «أصل الإنسان Descent of Man» عام 1871، وقد شجعت هذه الضجة على اهتمام الجماهير بعلوم الحياة المختلفة، مما أدى إلى تقدم تلك العلوم.

اعتمدت نظرية الانتخاب الطبيعي لداروين على العوامل الطبيعية التالية:

1) التغاير في الأجيال.

2) انتقال التغاير إلى النسل.

3) التنازع من أجل البقاء وبقاء الأصلح.

4) الانتخاب الطبيعي.

1) التغاير في الأجيال:

تتشابه الأفراد الناتجة من الآباء مع بعضها ومع آبائها، ولكنها لا تتماثل معها، فكل فرد يختلف عن أخيه ببعض الصفات الوراثية والمظهرية، ويحمل الفرد نوعين من التغاير هما:

أ- التغاير المستمر Continuous Variation:

هو التغاير المهم في حياة الكائن الحي والمساعد له على التطور.

ب- التغاير غير المستمر Discontinuous Variation:

هو التغاير الذي لا أهمية له في الطبيعة ولحياة الكائن الحي.

2) انتقال التغاير إلى النسل:

اعتقد داروين أن التغاير المستمر ينتقل من جيل إلى آخر من خلال دقائق صغيرة تحمل المعلومات من الأعضاء المتغيرة إلى الدم ثم إلى الغدد الجنسية (نظرية شمولية التكوين Pangenesis)، ولم تكن لدى داروين أية فكرة حول نظريات مندل للوراثة.

3) التنازع من اجل البقاء:

تميل جميع الكائنات الحية إلى إنتاج أعداد كبيرة من الأفراد، مما يؤدي إلى زيادة عدد العشيرة، وهذا يؤدي إلى تناقص كمية الغذاء المتاحة لكل فرد (وحسب نظرية مالثوس) مما يؤدي إلى حدوث صراع بين أفراد العشيرة أنفسهم، وبين أفراد العشيرة والبيئة، مما يؤدي في النهاية إلى بقاء بعض الأفراد المتميزين بصفات معينة كالقوة أو كبر الحجم أو السرعة أو الحيلة والدهاء أوحسن التدبير أو غير ذلك من الصفات.

4) الانتخاب الطبيعي

يتم انتقال صفات الأفراد المتميزين في العشيرة والباقين على قيد الحياة إلى الأجيال التالية، وقد أوضح داروين أن صفات هؤلاء الأفراد قد تكون صفات نافعة تؤهل الأجيال التالية للبقاء، أو قد تكون صفات لا نافعة ولا ضارة، أو قد تكون صفات ضارة تؤدي إلى انقراض الفرد.

اعتمد داروين – إضافة إلى مشاهداته في جزر أمريكا الجنوبية – في إنشاء نظريته على تجاربه وملاحظاته عند قيامه بتهجين الحمام منذ عام 1855 ولكنه قال: «يستطيع الإنسان تحسين نسل الحيوان أو النبات صناعياً من خلال تثبيت الصفات النافعة ومحو الصفات الضارة، وتستطيع الطبيعة فعل نفس الشيء، ولكن بينما يقسر الإنسان الكائن الحي على اتخاذ صفات جديدة بسرعة، فإن الطبيعة تأخذ وقتاً أطول لأنها تعمل لمصلحة المنتخب »، وقد فسر داروين طول عنق الزرافة بان الزرافات القديمة حملت أعناقاً قصيرة، ولكن طول العنق اختلف من فرد لآخر لاختلاف الطرز الوراثية للأفراد، وإذا قلت كمية الطعام – لظرف معين–، فإن للزرافات التي لها رقاب طويلة نسبياً فرصة جيدة للبقاء على قيد الحياة لكونها تستطيع الوصول إلى أوراق الأغصان العالية، مما يؤدي إلى احتواء الجيل التالي على عدد

كبير من الزرافات طويلة العنق مقارنة بقصيرة العنق، ومع مرور الأجيال يزداد عنق الزرافة طولاً إذ تسود الزرافات الطويلة على القصيرة التي ستنقرض في النهاية.

لم يقدم داروين إجابة واضحة حول إمكانية تطور جنس إلى آخر، فإذا كان في الإمكان تطور نوع معين إلى نوع آخر خلال الملايين من السنوات، فكيف يمكن أن تتطور الأجناس خلال نفس الفترة، كما أن انقراض الحيوانات الضعيفة وبقاء القوية لن يخلق غيرها من الحيوانات، كما أنه اعتبر الفرد وليس العشيرة وحدة العمل التطورية، كما أنه لم يكن يعرف شيئاً عن «الطفرات الوراثية»، مما أدى إلى تعديل نظرية «الانتخاب الطبيعي» عدة مرات والتي تمت تسميا «الداروينية الجديدة Neo - Darwinism»، ولكنه رغم ذلك نجح في إجبار الناس على تقبل نظرية التطور بينما فشل غيره، ذلك لأنه حشد عدداً كبيراً من الأدلة في كتبه اكتسحت كل ما أثير ضدها من اعتراضات، لكنه لم يأت بدليل واحد على صدق نظريته، فالحلقات المفقودة لا زالت مفقودة، حتى أن العلماء أشاروا إلى كونها «نظرية فلسفية» وليست «نظرية علمية»، لكنها لا زالت محط اهتمام العلماء وذلك لعدم وجود نظرية أخرى تفسر العلاقة والصلات بين الأجناس الحية ببساطة متناهية وإحكام شديد.

الداروينية الجديدة Neo-Darwinism

لقد تم إحداث تغييرات وتحورات في نظرية داروين خلال القرن العشرين التي سميت بـ «الداروينية الجديدة» التي تم اعتبار العشيرة هي الوحدة التطورية وليس الفرد فيها، وتم اعتبار العوامل الآتية مؤثرة على التطور:

1) الانتخاب الطبيعي لالغاء الأنماط الوراثية غير الملائمة.

2) الطفرات التي ستؤدي إلى إحداث تغيرات صغيرة في الأفراد تؤدي تدريجياً إلى حدوث تغير كبير في العشيرة.

3) الهجرة من داخل العشيرة إلى خارجها، أو من جماعات أو عشائر مختلفة وراثياً إلى داخل العشيرة.

4) الانحراف أو التذبذب الوراثي الذي له أهمية كبيرة في تكون الأنواع.

تتكون الأنواع -حسب الداروينية الجديدة- من خلال فصل العشيرة ذات المستودع الجيني المتجانس إلى عشيرتين أو أكثر. لكل منهما مستودع جيني خاص، ثم يحدث انفصال جنسي يؤدي إلى تكون الأنواع، ويحدث تكون الأنواع بطرق كثيرة منها:

1) انفصال العشيرة إلى عدة فروع نتيجة حواجز طبيعية كالأزهار أو الجبال أو البحيرات مما يمنع انتقال الجينات بحرية خلال المستودع الجيني، مما يؤدي إلى تكون مستودعات جينية ثانوية، ويحدث لكل مستودع من هذه المستودعات انحراف جيني يؤدي إلى تطور مستقل لكل فرع أو جزء من أجزاء العشيرة، وهذا يؤدي إلى تكون أنواع جديدة، ولكن إذا تم إزالة الحاجز الطبيعي بين العشيرتين، فقد يحدث أحد أمرين:

أ) يمكن للعشائر المنفصلة أن تتحد مرة أخرى في مستودع جيني واحد مما يمنع تكون أنواع جديدة.

ب) يكون الانحراف الجيني لكل مستودع قد وصل إلى حد معين بحيث يمنع اتحادهم مرة أخرى، مما سيؤدي إلى تكون أنواع جديدة.

2) حدوث طفرات جينية أو كروموسومية داخل المستودع الجيني للعشيرة، مما سيؤدي إلى بزوغ أنواع جديدة ضمن الأنواع القديمة، وخلال فترة زمنية معينة.

3) حدوث هجرة من خارج العشيرة إلى داخل العشيرة، مما يؤدي إلى وجود أكثر من نوع واحد في المستودع الجيني، مما يؤدي إلى اتحاد الجينات الغريبة اتحاداً كاملاً مع جينات المستودع الأصلية، مما يؤدي إلى تكوين نوع واحد.

نظرية الخلق الخاص Theory of Special Creation

يؤمن مؤيدو نظرية الخلق الخاص بأن الله خلق جميع الكائنات الحية بأشكالها الحالية، ولا يزال يخلقها لحد الآن، وأن النوع species يمكن أن يتطور ويأخذ أشكالاً مختلفة، ولكن الأنواع لن تستطيع التطور إلى أجناس Genus، ويعتمد مؤيدو هذه النظرية على العوامل التالية لدعم نظريتهم وكما يلي:

1) اعترف دارون في كتابه «أصل الأنواع» بفقدان آلاف الحلقات الوسطى بين الأنواع ووجود فجوات كبيرة في السجل الجيولوجي، وكان يأمل أن تؤدي زيادة التنقيب إلى سد هذا لنقص الكبير في سجل المتحجرات والسجل التطوري، ولكن لم يتم العثور على أية حلقة وسطى لحد الآن، وعلى سبيل المثال، لم يتم العثور على أية زرافة قصيرة العنق التي اعتبرها دارون سلفاً للزرافة الحالية، كما لا يوجد أي دليل متحجر يثبت تطور البرمائيات من الأسماك، والزواحف من البرمائيات.

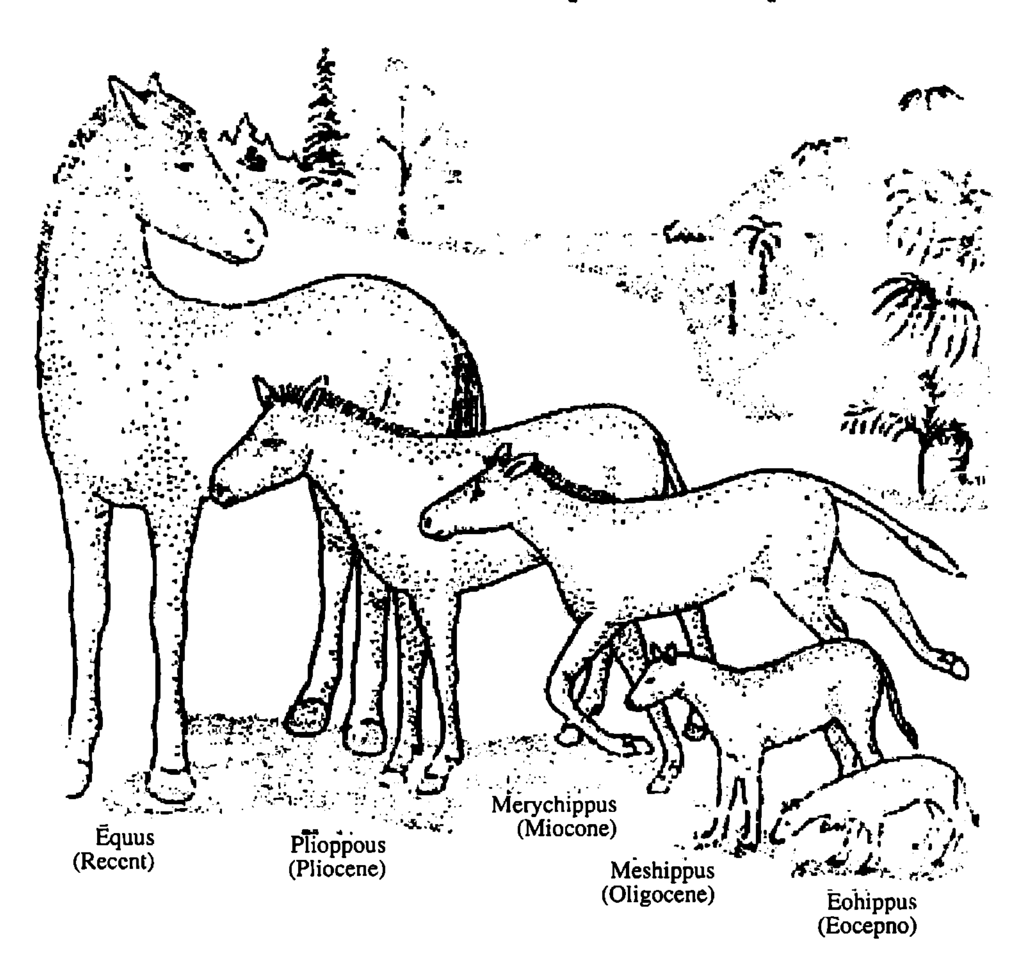
2) اعتمد التطوريون على عدد من المتحجرات التي تم العثور عليها في الولايات المتحدة

واعتبروها أسلافاً للحصان الحالي (شكل 17 - 1)، وهي كما يلي:

أ) حصان الفجر Eohippus الذي يحمل أربعة أصابع ويبلغ طوله 12 سنتيمتراً والذي عاش في العمر الأيوسني.

ب) الحصان الوسطي Mesohippus الذي يحمل ثلاثة أصابع، ويبلغ ارتفاعه ارتفاع الخروف، وعاش في العصر الأليوكوسيني.

ج) الحصان الاجتراري Merrychippus الذي يحمل ثلاثة أصابع، ويبلغ ارتفاعه حوالي 50 سنتيمتراً، وعاش في العصر الميوسيني.



شكل (17 - 1) : الحصان واسلافه برأي علماء التطور

د) الحصان البليوسيني Pliohippus الذي يحمل ثلاثة أصابع، أحدهما كبير والآخرين أثريين، ويبلغ ارتفاعه حوالي 60 سنتيمتراً، وعاش في العصر البليوسيني.

هـ) الحصان الحالي Eguus والذي له إصبع واحد، ويبلغ ارتفاعه حوالي70 سنتيمتراً، وتبدو عملية التطور للحصان عملية مستمرة لا لبس فيها، ولكن مع التدقيق فقد لاحظ العلماء أن عدد أضلاع القفص الصدري للحيوانات الخمسة هي 18، 15، 19، 17، 18، زوجاً على التوالي، مما يجعل من المستحيل أن تكون هذه الحيوانات متطورة أحدها من الآخر، كما أن جميع هذه الحيوانات تم العثور عليها في الولايات المتحدة، ولكن الحصان الحالي عاش في آسيا وأوروبا، ولم ينتقل إلى الولايات المتحدة إلا بعد عام 1460 ميلادية.

3) تم اكتشاف متحجر لطائر في بداية القرن العشرين، الذي تم اعتباره حلقة وسطى بين الزواحف والطيور، وهي متحجرة طائر أركيوبتريكس Archaeopterys، وذلك لاحتوائه على أجنحة وريش، إضافة إلى وجود مخالب في أجنحته كالزواحف، وهي المتحجرة الوحيدة التي تم العثور عليها في العالم، وقد تم اكتشاف زيف هذا المتحجر عام 1985 إذ اتضح أن الشخص الذي عثر عليها أضاف إليها بعض الرتوش ليجعل ذلك الطائر الحلقة المفقودة بين الزواحف والطيور.

4) يتجاهل أنصار نظرية التطور الحشرات، لأن الحشرات التي ظهرت في نهاية العصر السيلوري وبداية العصر الديفوني (قبل حوالي 350 مليون سنة) لم تتغير على الإطلاق خلال هذه السنوات، كما أثبتت التجارب التي تم إجراؤها على سلالات ذبابة الفاكهة ومنذ 1900 بأن النوع البري لا يزال أفضل وأقدر على البقاء من سلالاته المطفرة.

5) تحوي أعمق طبقات الأرض وأقدمها (كالطبقات العائدة للعصر الكمبري) أبسط الحيوانات تركيباً، بل إنها تضمنت حيوانات لا فقرية معقدة التركيب تنتمي إلى جميع الشعب اللافقرية مثل المساميات والمفصليات والنواعم وغيرها.

6) أن العثور على هياكل عظمية لإنسان ما قبل التاريخ مثل إنسان نياندرتال Neanderthal وإنسان كرومانيون Cro-Magnon وإنسان جاوا Java Man وإنسان بكين Peking Man، ليس دليلاً قاطعاً على تطور الإنسان الحالي من هؤلاء وذلك لأن:

أ) هناك فروقاً فردية بين البشر الحاليين، وخاصة في شكل الجمجمة، وبحيث لو عاش إنسان جاوا أو بكين في عصرنا الحالية لما اهتم بها أحد.

ب) العثور على هياكل أناس ما قبل التاريخ في أماكن مختلفة في العالم، ولم يتم العثور على إنسانين تاريخين في نفس المنطقة في العالم، مما يؤيد نظرية الخلق الخاص أكثر من نظرية التطور.

التطور الجزيئي Molecular Evolution

تتشابه الكائنات الحية - رغم اختلافها المظهري - في تركيبها الكيمياوي، فجميعها مكونة من الكربون والهيدروجين والنتروجين والأوكسجين، وكلها تستعمل الحوامض الذنووية لخزن ونقل المعلومات الوراثية، وكلها تستعمل البروتينات كإنزيمات ومواد بناء وغيرها، وقد تم استعمال طريقتين لتتبع التطور على المستوى الجزيئي وهما:

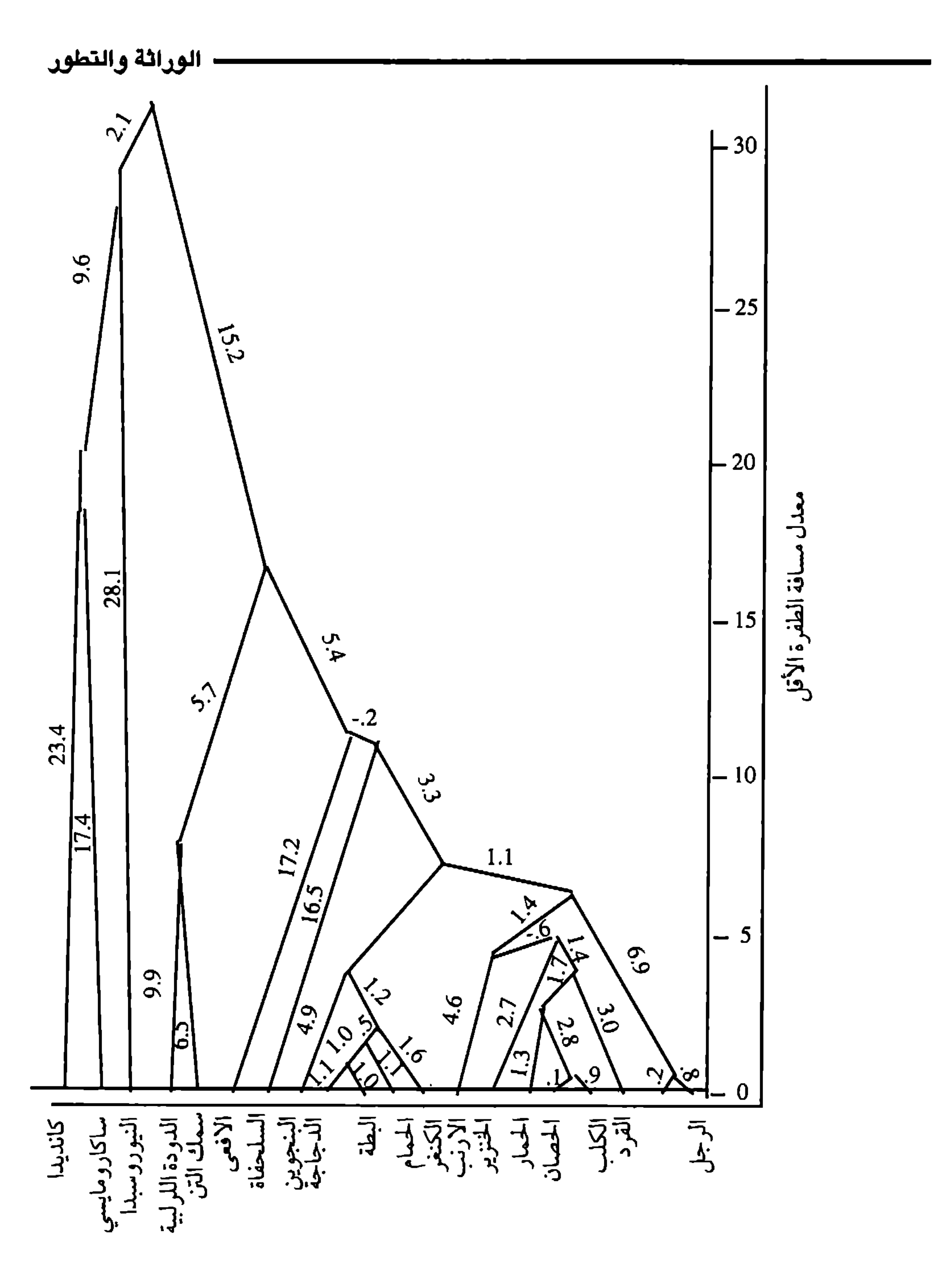
1) مقارنة التسلسلات المتكاملة الموجودة في جزيئة (د ن أ)لمختلف الكائنات الحية، وذلك بطريقة فصل جزيئة اللولب الحلزوني بعملية المسخ Denaturation إلى شريطين منفردين، ثم محاولة تهجين كل شريط بشريط آخر من نفس النوع أو من نوع آخر، وقد لوحظ أن الشريطين يقترنان بنسبة 80 - 90% ويكونان لولباً حلزونياً جديداً كلما اقتربت الأنواع من بعضها، بينما لا يقترن الشريطان إلا بنسبة 10 - 20% إذا تباعدت الأنواع من بعضها، ويمكن بهذه الطريقة معرفة مدى تباعد الأنواع المختلفة مع بعضها، ويتم استعمال النظائر المشعة في هذه الطريقة.

2) مقارنة الحوامض الأمينية البديلة في البروتينات الموجودة في مختلف الكائنات الحية، إذ تتم تنقية البروتينات لغرضَ الحصول على تراكيبها الأولية من خلال استعمال مختلف تقنيات الفصل والتجزئة، وكان أول بروتين تمت مقارنته هو الإنسولين المكون من 51 حامضاً أمينياً والمستخلص من الأبقار والخنازير والخيول والحيتان والأغنام والإنسان، وقد وجد أن التركيب الأولي للبروتين متشابه في تسلسله الأميني ما عدا في ثلاثة حوامض أمينية، مما يدل على عدم تطور هذا البروتين خلال العصور، بينما وجد أن البروتين التنفسي «سايتوكروم س Cytochrome C » المكون من 104 حامض أميني يتشابه في

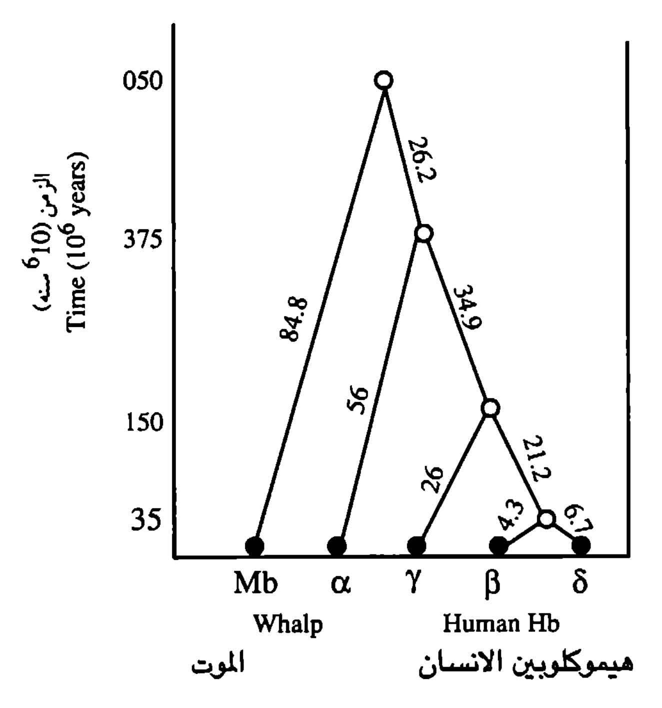
تسلسله الأميني في الإنسان والشمبانزي، بينما يختلف الإنسان وقرد الريس في حامض أميني واحد، ويختلف الإنسان والحصان في 12 حامضاً أمينياً (جدول 17 - 2). وعند مقارنة الحوامض الأمينية لسايتوكروم س لعدد من الكائنات الحية مع بعضها، فقد وجد أن تعويض عشرة حوامض يفصل اللبائن الأولية عن بقية اللبائن، وأن تعويض 19 حامضاً أمينياً يفصل الفقريات العليا عن الأسماك، وأن تعويض 47 حامضاً أمينياً يفصل الفقريات عن الحشرات، كما دلت الدراسات الأولية لهذا البروتين بأن الحوامض الأمينية في عشرة مواقع (70 - 80) لا تتغير مطلقاً في الكائنات الحية كافة، مما يدل على أهمية هذه الحوامض العشرة في وظيفة البروتين، ويمكن توضيح هذه الفروق من خلال رسم شجرة تطورية لـ «سايتوكروم س » (شكل 17 - 2)، أو لأي بروتين آخر كالأشجار التطورية لبروتين المايوكلوبين Myoglobin وبروتين Carbonic anhydrase (جدول 17 - 3) و (شكل 17 - 4).

جدول (17 - 2) : المقارنة بين عدد الحوامض الأمينية المتغايرة وأقل عدد للطفرات في سايتوكروم س

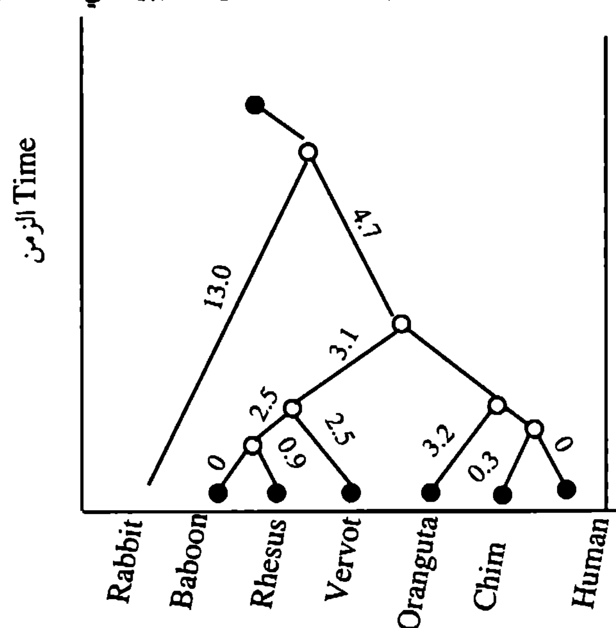
الكائن الحي	عدد الحوامض الامينية المتغايرة	اقل عدد للطفرات
الإنسان	صفر	صفر
الشمبانزي	صفر	صفر
قرد الريس	1	1
الأرنب	9	12
الخنزير	10	13
الكلب	10	13
طائر البنجوين	11	18
الحصان	12	17
حشرة العث	24	36
الخميرة	38	56



شكل (17 - 2) : شجرة تطورية مقلوبة لجين سيتوكروم س. يمثل كل رقم المسافة التطفرية الاصلح، وتقع كل رقمة عند قيمة ما تمثل متوسط حاصلات جمع كل التطفرات في خطوط النسب من تلك القمة.



شكل (17 - 3) : الشجرة التطورية لسلاسل الهيموكلوبين في الانسان والحوت



شكل (17 - 4) : الشجرة التطورية لسلاسل الهيموكلوبين في الانسان والحوت

تطور النظم الحياتية Evolution of Biological Systems

هناك نظريات عديدة حول تكون الأرض، أهمها نظرية «الانفجار العظيم Bing-Bang Theory» التي تتلخص في مرور نجم كبير قرب الشمس، مما أدى إلى حصول تجاذب بينهما، أسفر في النهاية إلى انفجار النجم وانفصال أجزاء من الشمس عنها، وقد أدت قوة الانفجار إلى دوران الكتل العظيمة المنفصلة عن الشمس وعن النجم - التي كانت عبارة عن كتل من المعادن الذائبة - حول نفسها وحول الشمس في نفس الوقت، وبمرور الزمن بردت هذه الكتل تدريجياً، وقد ساعد بعد الكرة الأرضية النموذجي عن الشمس إلى برودة وجفاف سطحها الخارجي أسرع من الكواكب المجاورة لها، ومع التبريد تكونت السحب التي أمطرت ملايين السنوات إلى أن غطت البحار معظم سطح الكرة الأرضية، وساعد وجود غازات الميثان وأول أوكسيد الكربون والأمونيا والهيدروجين وبخار الماء وبمساعدة الأشعة فوق البنفسجية والاشعة الكونية وحرارة العواصف البركانية، إلى تكوين أحماض أمينية وقواعد نتروجينية وأحماض شحمية،وأدى تراكم هذه المواد في البحار إلى تكوين «سائل ما قبل الحياة» أو «شوربة عضوية Organic Soap » التي امتزجت فيها الحوامض الأمينية مع بعضها مكونة نيوكليوتايدات والتي أدت إلى تكوين نوع بسيط من(ر ن أ) RNA، ثم تم تحول سائل ما قبل الحياة المتكون من مادة غير حية إلى مادة حية بسبب عامل مجهول، وتكون نظام بدائي حي مكون من تعاون بين البروتينات و (ر ن أ)والذي كان يحوي سكر أرابينوز Arabinose في البداية ثم تغير إلى سكر الرايبوز Ribose الأكثر ثباتاً)، ثم حدث تحور في (ر ن أ)مما أدى إلى تكون الحامض النووي الرسول الذي قام بتكوين(د ن أ)DNA مستبدلاً سكر الرايبوز فيه بسكر الديوكسي رايبوز الأكثر ثباتاً، ومع نشوء (دن أ) الذي تحول إلى خازن للمعلومات الوراثية والذي تمت إحاطته بغشاء داخلي لحمايته -مما أدى إلى تكون النواة- وبدء تطور الكائن الحي بسرعة كبيرة، وبمرور الزمن تكونت الشفرة الوراثية والتي كانت بسيطة للغاية في بداية الأمر ومقتصرة على عدد قليل من الأحماض الأمينية، ثم شملت جميع الأحماض الأمينية، كما كانت هذه الشفرة مكونة من قاعدتين ثم ازدادت قاعدة ثالثة زيادة في تنظيم الفعاليات الحيوية للكائن الحي.

لقد واجه علماء التطور مشكلة تكامل الأنظمة الكيمياوية الخاصة بالبروتينات

والكربوهيدرات والشحوم في جميع خلايا بدائية أو حقيقية النواة، مما يدل على انعدام التطور فيها، ويعتقد علماء التطور أنه بالوصول إلى درجة الابتدائيات Protozoa، فإن أسس تنظيم فعاليات الجسم الكيمياوية قد تمت إلى حد كبير، وإن جميع التطورات الأخرى هي تحورات شكلية، فقد تطورت الكائنات وحيدة الخلية إلى كائنات متعددة الخلايا عندما توصل الكائن الحي (أو الطبيعة) إلى إيجاد نظام يصل بمقتضاه الطعام الأوكسجين إلى جميع أجزاء جسم الكائن الحي، وإلى تكوين الشفرة الوراثية Gentic Code، كما تكونت البلاستيدات الخضر بطريقة ما، وأصبح الكائن الحي معتمداً على التركيب الضوئي، وقد نمت الكائنات المعتمدة على التركيب الضوئي وانتشرت على سطح البحار مؤدية إلى زيادة اوكسجين الهواء، ثم ظهرت الكائنات المعتمدة على التنفس الهوائي، واخيراً بدأت الكائنات الحية بالتكاثر الجنسي وهكذا تم نشوء الكائن الحي المتكامل المكون من خلية واحدة.

إن تشابه تركيب الخلية الدقيق في الكائنات الحية وتماثلها جميعاً في الشفرة الوراثية وعدد الأحماض الأمينية يشير بوضوح إلى كون جميع هذه الكائنات من أصل واحد – حسب رأي علماء التطور، وقد تم تكون كائنات متعددة الخلايا مثل المساميات (الإسفنجيات) Porifera من خلال تجمع نوعين من الخلايا هما الأميبية الهاضمة والسوطية، بينما تكونت الكائنات متعددة الخلايا الأخرى من عدة أنواع من الخلايا.

يشير العلماء المساندون لنظرية الخلق الخاص إلى أن علماء التطور يستندون إلى «عامل الصدفة» في أغلب الأحيان، فعملية تحول سائل ما قبل الحياة من مادة غير حية إلى مادة حية تم بعامل الصدفة، علماً أن سائل ما قبل الحياة الصناعي الذي قام بتحضيره عدد من العلماء منذ عام 1950 لا زال مادة غير حية – انظر الفصل الأول، كما أنهم يشيرون إلى أن هذا السائل لا يمكن أن يتكون بوجود الأشعة فوق البنفسجية أو حرارة البراكين، لأن المركبات العضوية ستتحلل بالحرارة أو بالأشعة إلى مكوناتها الأولية، ولم يفسر أحد تفسيراً منطقياً كيفية حدوث تعاون أولي بين البروتينات والحوامض النووية، فضلاً عن أن تكوين كائن حي –كالأميبا مثلاً – أمر معقد للغاية ولا يمكن أن يحدث نتيجة الصدفة.

لقد قام دارون بدفع علم «التطور» إلى الأمام من خلال كتابه «أصل الأنواع» في 1858، واستمرت المناظرات بين مؤيدي ومعارضي «التطور» دون انقطاع ولا زالت مستمرة، مما أدى

إلى نضوج هذا العلم وحتى أصبح علم التطور علماً قائماً بذاته، على دارسه أن يكون ملماً بالكثير من فروع علم الحياة وعلم الكيمياء والعلوم الرياضية البحتة، ورغم أن المهاترات حول التطور لا زالت تنبعث بين فترة وأخرى، ولكن المسيرة الجادة أثبتت خصوصية واستقلالية هذا العلم، مع اتهام البعض لعلمائه بالعمومية والسطحية، ولكن مشكلة «علم التطور» كانت ولا تزال اتصاله بعامة الشعب – الذين أنكروا على علمائه الكثير– من جهة، واتصاله بالكثير من العلوم وتشابكه معها تشابكاً شديداً، مما جعل الكثير من العلماء يدلون بآرائهم دون فهم عميق لنظرية التطور وتاريخها الطويل، مما أدى إلى قيام الكثير من الأشخاص –ومنهم علماء مرموقين- بانتقاد علم التطور بنفس الأسلوب الذي تم به انتقاده قبل مائة عام، ولهذا ونحن ننهي هذا الكتاب، لا يفوتنا أن نؤكد لقرائنا بأن العمر هو عمر تمازج العلوم وتفاعلها، التي تولد علوماً جديدة كلما غاصت في بحور التخصص والدقة المتناهية، حتى يكاد يكون تخصص الفرد علماً قائماً بذاته، وكلما اقتربنا من التخصص، كلما زاد بعدنا –أو اقترابنا– من الكمال، لأن عصر العالم الفرد المستقل بنفسه قد انتهى وحل محله عصر «المجموعات البحثية» المكونة من مجموعة علماء، كل في مجال تخصصه، ويبقى الهاجس الأول والأخير للإنسان البحث عن الحقيقة، وهو مجال سارت فيه الإنسانية وتستمر دون توقف.

مراجع الفصل السابع عشر

Anderson. W. et al., Evolution, 29 (1975) 24.

Ayala, F. J., Dev. Genet., 4 (1981) 379.

Dover. G., Nature, 299 (1982) 11.

Efstratiadis, A. et al, Cell, 21 (1980) 653.

Gould, S. J., Science, 216 (1982) 380.

Hall, T. et al, J. Mol. Evol., 16 (1980) 95.

Hunt. J. et al. j. Mol. Evol., 17 (1981) 361.

Jenkins, N. et al, Nature, 293 (1981) 370.

Leder, A. et al. Nature, 293 (1981) 196.

Sibley, C. et al, J. Mol. Evol. , 20 (1984) 2.

Stebbins, G. L. and Ayala, F. J., Science, 213 (1981) 967.

Templeton, A. R., Mol. Biol. Evol., 2 (1985) 420.

Val , F. C., Evolution, 31 (1977) 611.

Yunis, J. J. and Prakash, O., Science, 215 (1982) 1525.

الفصل الثامن عشر

تقنيات الاستنساخ البيولوجي

- التطور التاريخي
- أهمية الاستنساخ الوراثي
- العلاجي الجيني.
  1 - العلاج الجيني للخلايا الجنسية
  2 - العلاج الجيني للخلايا الجسمية
- أنواع النواقل.
  1 - النواقل الفيزيائية
  2 - النواقل الكيميوحياتية
  3 - النوافل البيولوجية.
- الميتوكندريا كناقل
- مدى فاعلية العلاج الجيني
- العلاج البديل

الفصل الثامن عشر

تقنيات الاستنساخ البيولوجي

التطور التاريخي

ظهرت المعرفة الحيايتة عند الإنسان منذ أن وجد على سطح الأرض، فاهتم بالحيوانات والنباتات حوله وتعلم كيفية استثمارها لأنها كانت وسيلة بقاءه، ونمت معرفته الإحيائية على مر الأجيال والقرون، ولم يعد (علم الحياة) خلال هذه الفترة الطويلة علماً واحداً، بل ضم عشرات العلوم الفرعية التخصصية، ومن هذه العلوم تم انبثاق تقنية الاستنساخ البيولوجي نتيجة بحوث مضنية استمرت زهاء ثلاثة قرون، فعندما بدأت أوربافي القرن الثامن عشر تفيق مع بدء الثورة الصناعية ونهاية سبات العصور الوسطى وظلامها الدامس، بدأ تطور العلوم الطبية والعلمية، ففي عام 1745 اكتشف العالم بوينيت قدرة بيوض بعض الحشرات على النمو بصورة عذرية دون الحاجة إلى التخصيب من الذكر، وفي العام 1780 حدث إنجازان مهمان، كان أولهما تمكن العالم الإيطالي – من تلقيح الكلاب صناعياً، وثانيهما أول تلقيح ناجح لامرأة بحيامن الزوج (AIH)، وشهد عام 1884 إنجازين آخرين وهما تمكن العالم الإنجليزي هيب من تلقيح الكلاب والخيول اصطناعياً، وإجراء أول عملية تلقيح داخل الرحم IUI بحيامن متبرع، وفي عام 1914 تمكن العالم الإيطالي امانتيا من تصميم أول مهبل اصطناعي، وشهدت الحقبة الزمنية بين عامي 1930 , 1940 عدة محاولات للحصول على لا محفزات من مصادر طبيعية (كالادرار) وتحديد دورها والعوامل المؤثرة عليها، وفي هذه الحقبة أيضاً تطورت طرق التلقيح الاصطناعي بسرعة إذ تمكن الروس من تلقيح قرابة 1.2 مليون بقرة و 15 مليون نعجة و 120 ألف فرس اصطناعياً ما بين 1935 - 1940، وفي عام 1947 تم استخلاص المحفز hCG من البول البشري، وتم استخلاص hMG من بول النساء في سن اليأس في عام 1949، وشهدت أواسط القرن العشرين وتحديداً عام 1952 مولد علم التجميد البيولوجي حيث استخدمت الكحول والثلج الجاف في تجميد السائل المنوي (الحيامن) للثيران بدرجة – 79م، ثم فك التجميد واستخدام السائل في تلقيح أبقار، وشهد هذا العام إجراء أول عملية استنساخ لضفادع من خلايا لفرخ الضفدع (الشرغوف) من قبل العالمين روبرت بركز

وتوماس كنك، ولكن أهم ما شهده العالم 1953 استطاعة العالمين جيمس واطسن وفرانسس كريك من اكتشاف النموذج التركيبي لجزيئة الحامض النووي معدوم الاكسجين (دن أ DNA)، ومن هذا الاكتشاف اعتمدت الدراسات الوراثية والحياتية على التراكيب الجزيئية، ونشأ ما يسمى (علم الهندسة الوراثية أو الجينية).

في عام 1956 تم تصنيع الكلوموفين أول محفز صناعي للإباضة، وتحقق عام 1958 نجاح كبير على يد العالم كاركمزل حين تمكن من تحفيز الإباضة باستخدام هرمونات بشرية مستخلصة من الغدد النخامية للجثث والتي كانت تستخلص بكميات ضئيلة حيث لا تكفي الهرمونات المستخلصة من خمسين غدة لخمسين جثة سوى لتحفيز دورة إباضة واحدة فقط، وفي عام 1961 - 1965 تمكن العلماء من فك رموز الشفرة الجينية بأكملها، وحدث التقدم الأكثر أهمية في تسارع استعمال محفزات القند في تحفيز الإباضة في عقد الستينات، وتمكن العالم «جون كوردون» في عام 1962 من استنساخ الضفادع من خلايا الشرغوف ضفدع أكبر عمراً، وفي عام 1978 حدث التطور الأكثر أهمية في تقنيات الإخصاب الخارجي حيث أعلن عن ولادة الطفلة «لويزا براون» وهي أول طفلة أنابيب تتم ولادتها باستخدام التقنية التي استخدمها العالمان ادواردز وستبتو، واعتماداً على الطريقة نفسها، تم توليد العديد من الأبقار والأغنام ذات الصفات المرغوبة، وحققت تقنيات التحوير الجيني تقدماً كبيراً حيث أعلنت في عام 1982 عن إنتاج الفأر والجرذ العملاق الذي تم تحويره جينياً باستنسال جين هرمون النمو، وفي عام 1983 تمت أول عملية نقل لجنين بشري من رحم أم إلى رحم امرأة أخرى، وتمكن العالم رالف برنستير من إنتاج أنثى خنزير لها القدرة على انتاج هرمون النمو في حليبها، وحدثت أول معضلة قانونية لتقنيات هندسة التكاثر الجديدة في عام 1986 وذلك عندما فشلت ماري بيث الأم البديلة والملقحة اصطناعياً في محاولتها للاحتفاظ بالطفلة قانونياً، وتم في عقد التسعينات حدوث سلسلة متلاحقة من الخطوات المتلاحقة شملت:

- في عام 1993، تم استنساخ أول جنين بشري باستخدام تقنيات الانشطار الجيني.

- في عام 1994، تمكنت شركتا سيرونو واوركانون من إنتاج الهرمونات المحفزة للإباضة بطرق الهندسة الوراثية .

- في عام 1995، تمت ولادة أول حملين مستنسخين من خلايا جينية مشتقة من جنين عمره تسعة أيام سميا (ميكان) و (موراك) في معهد روسلين / اسكتلندا.

أما في عام 1996، فقد تم استنساخ القرود لأول مرة من خلايا جينية من قبل العالم دونالد وولف من مركز بحوث اوريغون الإقليمي للرئيسيات، ثم نجح العالم ايان وايلموت وزملاؤه في استنساخ النعجة (دوللي) التي سميت باسم المطربة (دوللي بارتون) وتم الإعلان عن ولادتها في شهر شباط 1997 في معهد روزالين اسكتلندا، وفي العام نفسه، تم الإعلان عن انتاج البقرة روزي التي تحمل مورثات بشرية تشفر لانتاج حليب مدعوم بأحد الأحماض الأمينية الأساسية.

في عام 1997، تبرع ملياردير مجهول بمبلغ 2.3 مليون دولار إلى جامعة أي. تي. ام في كوليدج استيشن – هيوستن لتخصيصها لأبحاث الاستنساخ، وقررت بعدها شركة جينيتكس سيفنغس اندلكون جي. اس. سي. دخول سوق استنساخ الحيوانات الأليفة كالقطط والكلاب، كما تمكن العالمان تورهيكو واكياما وريوزو يانا جيماشي من جامعة هاواي من استنساخ فئران إناث، ثم حدث تطور كبير في شهر آذار 1997 عندما أعلن (الاتحاد الوطني للجمعيات التعاونية الزراعية الياباني) عن تقنية جديدة لإنتاج 2000 نسخة متطابقة.

في 26 نيسان 1997، تم إنشاء أول شركة للاستنساخ البشري في سويسرا سميت (شركة المغامرة الشجاعة).

في 9 تموز 1997، ولدت النعجة المستنسخة بوللي مع أربعة نعجات مستنسخة أخرى في معهد روسلين في أدنبرة – اسكتلندا بطريقة نقل نواة خلية من ثدي شاة حامل (وهي خلية جسمية متخصصة) إلى بويضة غير مخصبة لشاة أخرى بعد إزالة نواتها وزرعها في رحم شاة ثالثة، وكانت (دوللي) تحمل صفات الشاة التي أخذت منها نواة الخلية الجسمية، وهنا تم الدمج بين تقنية الاستنساخ وتقنية التحوير والتعديل الجيني، علماً أن الإعلان عن الولادة تم في 27 شباط 1997م.

في 26 تموز 1997، أعلن العالم نيل فيرست من جامعة وسكونسن عن تطوير تقنية جديدة لاستنساخ المواشي من خلية ناضجة.

في شهر آب 1997، أعلنت شركة كلوبال أ. ب. س. في ديفورست/ وسكنسن عن استنساخ عجل أطلق عليه (جين).

في شهر آذار 1998، أعلن استنساخ البقرة ماركاريتا في مركز البحوث الزراعية الفرنسي.

في 24 نيسان 1998، و لد الحمل بوني Bonnie من النعجة دوللي، وهو أول ولادة ناجحة لها.

في 24 أيلول 1998، تم في اليابان استنساخ العجل Y35 من خلية ناضجة انتزعت من أذن ثور من قبل العالم تاكاها رويوشيا من مؤسسة كافغو شيما للماشية في جنوب اليابان.

في 30 أيلول 1998، حصلت مطلقة على أول حكم قضائي بتدمير أجنتها المجمدة.

في شهر كانون أول 1998، أعلن العالم الكوري الجنوبي لي يويون عن نجاحه في استنساخ أول جنين بشري مكون من أربعة خلايا انطلاقاً من بويضة مفرغة النواة، ونواة من إحدى خلايا المرأة الجسمية.

في كانون الأول 1998، توصل العالم الياباني يوكيو كاتو من معهد العلوم والتكنولوجيا في نارا إلى تقنية استنساخ فعالة بنسبة 80 %نجاح، حيث تم استنساخ 8 عجول من 10 محاولات.

في كانون الثاني 1999، أعلن عالم الأحياء كريغ فنتر عن نواياه في تخليق جسم عضوي صناعي في المختبر، وأثار إعلانه ضجة كبيرة، ولكن مدير شركة Cellria Genomics أعلن أن الأمر لا يتعلق بتخليق جنس بيولوجي جديد، وإنما لتوضيح ماهية الحياة.

في 3 آذار 1999، أعلن عن ولادة الطفل اليساندرو دي غريغوريو ذو مصدرين وراثيين من الأم وأب واحد في مركز ارتس للإخصاب الصناعي في إيطاليا.

في 15 آذار 1999، صرح ستيفن هوكينغ عالم الفيزياء والفلك في جامعة كمبردج بأنه (لا مفر من كائن بشري معدل جينياً ومنقح ومحسن خلال القرون القادمة).

في شهر آذار 1999، أُعلن في اليابان عن استنساخ بقرتين من خلايا عائمة في أول إفراز للحليب انتجته البقرة الأم بعد الولادة.

في 6 آذار 1999، أعلنت شركة جيرون الأمريكية عن اندماجها مع شركة بي. بي. ال. ثيرابيوتكس في معهد روسلين.

في 6 آذار 1999، أعلن الملياردير المصري «محمد الفايد» عن رغبته باستنساخ نفسه 100 مرة لإغاضة البريطانيين.

في 27آذار 1999، نجح علماء معهد (MIT) في تنمية أجزاء من يد إنسان بعد نجاحهم في تنمية الأذن والأنف على وسط ساند.

في 27 آذار 1999، تم الكشف عن شيخوخة النعجة «دوللي» حيث اعترف العالم «ايان ويلموت» بأن عمر «دوللي» الحقيقي تسع سنوات، وهو عمر النعجة الأصلية التي أخذت منها خلية الضرع التي تم استنساخها ونقل نواتها، حيث أظهر الفحص الدقيق أن نهايات الصبغيات في منظومتها الوراثية متقاصرة، وتم الاستنساخ بأن موروث الحيوانات المستنسخة هي من عمر الحيوان الذي استنسخت منه بغض النظر عن الطريقة المستخدمة في الاستنساخ.

في 17 حزيران 1999، أعلن علماء (شركة تقنيات الخلية المتقدمة) في ولاية ماساشوستيس عن استنساخهم لجنين ذكر مؤلف من حوالي 400 خلية ولكنهم أحرقوه بعد يومين، وصرح أحد العلماء بأن الشركة استنسخت أول جنين بشري في شهر تشرين الثاني 1998، وتم حرقه بعد مرور اسبوعين.

في 19 حزيران 1999، أعلن عن أول جنين خيمري من البشر والبقر، إذ تم حقن نواة انتزعت من خلية جلد بشرية من الساق في بويضة بقرة مزالة النواة ولكنها لا تزال تحوي (د ن أ) مايتوكندري في السايتوبلازم من أصل بقري.

في 22 حزيران 1999، أعلنت صحيفة تشاينا ديلي الرسمية الصينية أن علماء صينين تمكنوا بنجاح من استنساخ أول جنين لدب الباندا، حيث تم حقن نواة الخلية الجسمية للباندا في بويضة أرنب ولكن المشكلة الأساسية تتمثل في إيجاد حيوان مضيف لاحتضان الجنين، حيث أن أنثى الباندا نادراً ما تكمل فترة الحمل وبسبب اختلاف الحجم وفترة الحمل لا يمكن بالطبع استخدام أنثى الأرنب في هذه العملية.

في 27 حزيران 1999، نجح باحثون كنديون من جامعة اونتاريو في كندا في إنتاج جيل جديد من الخنازير الصديقة للبيئة حيث تم تحويرها وراثياً بحيث احتوى روثها على كمية أقل من الفسفور بحدود من 20 - 50% عن نظيراتها وأطلق على الخنازير المحورة وراثياً اسماء «جاك وغوردي وواين» وهما أسماء ثلاثة من أشهر لاعبي الهوكي في كندا.

في 29 حزيران 1999، نجح العالمان واكياما وباناجيماشي من جامعة هاواي ولأول مرة من استنساخ فار ذكر سمي بالفار «فاليبرو» نسبة إلى خلايا الفايبر وبلاست التي استنسخ منها والتي أخذت من ذنب فأر ذكر.

في 31 تموز 1999، نجح باحثون من ألمانيا والولايات المتحدة في استخدام خلايا جذعية جنينية لإصلاح خلل في الدماغ والنخاع الشوكي (خلايا جذعية من أجنة في اليوم الثالث وزرعها في وسط يسهل تحويلها إلى خلايا عصبية).

في عام 1999، أعلن الفيزيائى (ريتشارد سيد) عن إنشاء عيادة للاستنساخ مقابل ثمن.

في شهر أيلول 1999، تمكن العالم «مارك وستوهوتسن» في الولايات المتحدة من استنساخ عجل من جلد ثور مات قبل سنة وتم الاحتفاظ بخلاياه الجلدية، وبعد محاولات فاشلة نجحت عملية الاستنساخ للعجل والذي سميٌ فرصة ثانية "Second Chance".

في تشرين الأول 1999، تم الإعلان في أحد مواقع شبكة الانترنيت عن مزاد لبيع بويضات ملكات جمال وعارضات أزياء جاهزة للإخصاب، وبأسعار تتراوح بين 15000 - 75000 الف دولار.

في 26 تشرين الأول 1999، تم شفاء قرود مصابة بمرض باركنسون (عطل انتاج الدوبامين) بعد زراعة خلايا نسيج عصبي من خنازير سليمة.

في شهر تشرين الأول 1999، تمكن العالم «فرانسو بوتيني» وفريقه البحثي من مركز أبحاث علوم الأحياء والتكاثر في جامعة لافال في كيبك/ كندا من انتاج البروتينات العلاجية من سوائل منوية لحيوانات مختلفة، إذ أنتجت الخنازير بحدود 300 مليلتر من السائل المنوي في كل دفقة، أما الفيل فينتج بحدود 3 - 5 التار، أما الفئران (والتي يتم منها إنتاج هرمون النمو والعامل الوراثي C12) فتنتج 5 ملغرام/ مل.

في شهر كانون أول 1999، أعلن المكتب العلمي لمعهد الصحة القومي (NIH) الأمريكي مسودة الشروط الواجب توفرها في بحوث الخلايا المأخوذة من أجنة بشرية وبحوث الجينات.

في شهر كانون أول 1999، منح مكتب ميونخ لبراءات الاختراع البراءة لجامعة أدنبرة، وكانت تبحث في تغيير الخلايا والأجنة البشرية.

في 16 كانون الثاني 2000، أعلن في اسبانيا عن انقراض سلالة نادرة من الماعز الجبلي ولكن العلماء أخذوا عينة من نسيج الأنثى الوحيدة التي كانت على قيد الحياة لغرض استنساخها.

في 27 كانون الثاني 2000، نجح فريق بحثي ياباني بقيادة العالمان «تاكاهارو ويوشياو» و «نوريو تابارا» في تكنولوجيا إعادة الاستنساخ حيث نجحوا في استنساخ عجل مستنسخ ولأول مرة على متسوى الحيوانات الاقتصادية الكبيرة (حيث كان قد تم استنساخ فئران من فئران مستنسخة)، ويمكن أن توفر العجول المستنسخة معلومات عن معدل الحياة والشيخوخة.

في كانون الثاني 2000، تمت أول ولادة لقرد مستنسخ في مركز اوريغون في الولايات المتحدة.

في كانون الثاني 2000، تمكن العالم «توبكو اوشيدا» من شركة الخلايا الجذعية Stem Cell Co. من عزل خلايا دماغية بشرية ولأول مرة، حيث تم زراعة هذه الخلايا في أدمغة الفئران حيث تطورت إلى خلايا عصبية متخصصة.

في 2 شباط 2000، اكتشف علماء فرنسيين أن سكر التريهالوز Trehalose قادر على حفظ الخلايا المجففة وإعادة إحيائها بعد أيام وتخليصها من آثار سلبية، حيث يحيط السكر بالجزيئات الكبيرة مشكلاً غطاءاً عازلاً عند جفاف الماء، ويتطلب استخدام هذا السكر في حفظ الخلايا البشرية إيجاد وسيلة انزيمية لنقل هذا السكر عبر غلاف الخلية لحفظ نواتها.

في 27 شباط 2000، احتجت وزيرة الصحة الألمانية على منح مكتب ميونخ لبراءات الاختراع (البراءة لجامعة ادنبرة) التي قدمت بحثاً يخص تغيير خلايا وأجنة بشرية، وتتضمن طرقاً علمية لانتاج انسان معدل جينياً.

في 7 آذار 2000، نجح العالم الياباني «كيبا سوميزوكامي» من مركز «اساهكياوا» الطبي في زرع مبايض بشرية في فئران مما جعلها قادرة على إنتاج بويضات بشرية، وتمت التجربة بأخذ مبايض من ثلاثة نساء أمريكيات يعانين من أمراض في الرحم، حيث تم استئصال المبايض وتقطيعها إلى قطع مربعة لا يتجاوز عرضها مليمترين، حيث تم زرع ما مجموعه 108 منها، فضلاً عن خلايا بشرية كامنة القدرة، أي لها القدرة على النمو والتخصص والتحول إلى

خلايا بيوض بشرية، وتمت عملية الزرع تحت الجلد لبطن الفئران والتي يمكن تحفيزها هرمونياً لتسريع نمو الأنسجة المغروسة والتي تحولت إلى خلايا ركمية بعد اسبوعين.

في 16 آذار 2000، أعلنت شركة P.P.L. Therapeutics عن ميلاد 5 خنازير مستنسخة وهي سابقة تحدث أول مرة حسب تعبير الشركة، ويمكن أن تؤدي دوراً مهماً في تزويد الإنسان بأعضاء الخنازير (تمت عملية الاستنساخ بالنقل النووي) وأن الشركة سوف تغطي جزءاً من السوق الواسعة لتجارة الأعضاء البالغة بحدود 6 مليار دولار، لا سيما بعد التغلب على مشكلة رفض الأعضاء المغروسة بإنتاج خنازير ذات خلايا كاملة جينياً ومناعياً.

أوصت الهيئة الاستشارية للأخلاقيات الطبية البريطانية في 5 نيسان 1999، باستنساخ الأجنة لإغراض علاجية، وقد اتفق هذا الموقف مع موقف (الجمعية الملكية البريطانية) التي أعلنت تأييدها لتعديل القوانين المتعلقة ببحوث الأجنة، ومنها قانون صدر في عام 1990، حول الخصوبة وعلم الأجنة والذي يجيز إجراء البحوث حول الأجنة البشرية ولغاية اليوم الرابع عشر فقط، ولا يتضمن مفردة الاستنساخ أو الاستنساخ العلاجي.

وفي 5 نيسان 2000، أعلن علماء في استراليا عن نجاحهم في تطوير الخلايا العصبية المشتقة من الأجنة البشرية حيث تمكنوا من تطوير الخلايا العصبية المشتقة من أعصاب ساق الجنين لغرض استخدامها في علاج مرض الشلل الارتعاشي «باركنسون».

أما في 20 آيار 2000، فقد أعلن عن نجاح علماء جامعة مشيغان في التوصل إلى تقنية زرع جديدة أمكن من خلالها انتاج عظام بما تحتويه من غلاف خارجي صلب والنخاع الإسفنجي حيث تم أخذ عينة من نسيج الجلد في الجرذان وزراعتها في المختبر ومن ثم تحويل وتعديل الخلايا لإنتاج مادة بي. ام. بي. 7 البروتينية فتم الحصول على عظام هجينة خلاياها من الجرذان والإنسان.

اهمية الاستنساخ الوراثي

يهدف الاستنساخ الوراثي لتحقيق الأهداف التالية:

1- استنساخ الكائنات حية مفيدة اقتصادياً للإنسان تتمتع بكافة الدلائل الانتخابية - أنظر نهاية الفصل الرابع عشر وتوزيع هذه الحيوانات في أنحاء العالم للمساهمة في تنمية

الحياة الاقتصادية، فليس المفروض تكوين قطيع كامل من النعجة (دوللي) مثلاً، لأن تشابه أفراد هذا القطيع تماماً ستؤدي إلى إبادته عند إصابة أحد أفراده بمرض، ولكن توزيع النعجة (دوللي) بمواصفاتها المثالية لتجهين قطعان في مختلف أنحاء العالم.

2- استخدام التقنيات لزيادة إنتاج الحيوانات في العالم وزيادة الثروة الحيوانية.

3- محاولة إعادة الخلايا المتخصصة إلى الحالة الجنينية غير المتخصصة مما سيمكن الإنسان من استعادة أعضائه المفقودة مثل اليد أو الرجل.

4- إمكانية إنتاج أعضاء بشرية مختلفة من الإنسان نفسه (مثل الكبد والكلية والقلب) مما سيسهل عملية زرع الأعضاء لعدم وجود مقاومة مناعية لها، لإنها ناتجة من الفرد نفسه.

5- تحديد أسباب الهرم والشيخوخة.

6- إمكانية حماية الكثير من الحيوانات المهددة بالإنقراض وذلك بالإحتفاظ بخلايا جسمية مجمدة لتلك الحيوانات، كما في الإمكان استعادة حيوانات منقرضة من خلال استخدام بقاياها الجسمية، فأحداث فلم مثل (منتزه العصر الجوراسي) في عام 1995م لن تكون مجرد خيال علمي في المستقبل.

7- سيوفر النقل الهادف لجين واحد أو مجموعة جينات من كائن حي إلى آخر إمكانية تركيب أشكال جديدة من النباتات والحيوانات المهيأة للإنتاج الصناعي والغذائي والدوائي، كإنتاج نباتات غير بقولية كالشعير قادرة على تثبيت النيتروجين الجوي، أو حنطة ذات بروتين جيد، أو رز كثير الإنتاج، أو إنتاج أشجار تقاوم الأمطار الحامضية، أو حيوانات أقل استهلاكاً للعلف.

8- زيادة الإنتاج الزراعي باستخدام تقنيات الهندسة الزراعية مما سيزيد كمية الغذاء.

9- استخدام هذه التقنيات في (العلاج الجيني)

هناك ظاهرة سلبية أخلاقية قد تحدث، وهي إمكانية قيام بعض الأثرياء أو أصحاب النفوذ باستنساخ نسخ بشرية طبق الأصل عنهم لاستخدامها عندما يحتاجون لنقل أعضاء بشرية، أو إنتاج كائنات حية مجهرية لاستخدامها كأسلحة بيولوجية فتاكة، وهو ما تحاول الحكومات وضع قوانين صارمة ضده، ويرى المؤلف أنه ليس من حق أحد التلاعب بمصير إنسان،

فحالما يتم الإخصاب، سيتكون الجنين البشري الواجب على الجميع احترام حقه في البقاء (سواء كان مستنسخاً أم لا).

العلاج الجيني

تم استخدام الجينات منذ أكثر من 15 سنة في التكنولوجيا الإحيائية لانتاج بروتينات نقية تستخدم كعقاقير إحيائية مثل الأنسولين وهرمونات النمو وعوامل تخثر الدم، ثم طرأت فكرة استخدام جينات سليمة أو أجزاء منها للحلول محل الجينات المصابة في أواخر الثمانينات، مما أعطى أملاً كبيراً في علاج الأمراض السرطانية، فالعلاج الجيني بأبسط صور تعريفه هو (عملية نقل جين سليم أو جزء منه إلى داخل خلية معينة ليحل محل جين مريض أو الجزء المريض من ذلك الجين)، وتم علاج أول مريضة (أشانتي دي سيلفا) المصابة بمرض Adeno-sine Deminase في عام 1990، وتتم عملية نقل الجين إلى الأنسجة المصابة داخل الجسم مباشرة in - vivo، أو من خلال زرع الأنسجة المريضة خارج الجسم الحي، وبعد معاملتها بالجين، يتم إعادتها إلى داخل الجسم ex - vivo.

تتم عملية نقل الجينات (بصورة عامة) بواسطة (نواقل vectors) لها طبيعة فيروسية أو طبيعة غير فيروسية، ونظرياً فإن باستطاعة الناقل استيعاب أي كمية من (دن أ) أو الجين المراد نقلها داخله، ولكن عملياً فطاقته الاستيعابية محددة، ومن صفات الناقل المهمة:

1- إمكانية صنعه بسهولة.

2- عدم استطاعته تضاعف المادة النووية التي يحملها بداخله.

3- له القدرة على اختراق خلايا خاصة محددة Specific ولا يخترق غيرها.

4- سيتضاعف (دن أ) فقط عندما يدخل تلك الخلايا المحددة، فإذا اخترق غيرها لن يتضاعف.

5 – لن يكون الناقل سمياً للخلايا التي يخترقها، ولن تحفز الجهاز المناعي ضده.

لم يتم صنع مثل هذا الناقل النموذجي لحد الآن، والنواقل المستخدمة حالياً لها بعض هذه المواصفات وليس جميعها، وتتروح كفاءتها بين 20 - 100% اعتماداً على نوعها ونوع النسيج.

يمكن معالجة الكثير من الأمراض الوراثية، سواء كانت منتقلة داخل العائلة أو حدثت بسبب طفرة معينة بهذه التقنية، وهناك نوعان من العلاج الجيني هما:

1- العلاج الجيني للخلايا الجنسية

عند حدوث طفرة في أي خلية جنسية (الحيمن أو البيضة)، فإن هذه الطفرة ستنتقل إلى الأجيال القادمة، وفي الوقت الحاضر فإن هناك الكثير من القوانين الدينية والمدنية التي تمنع معالجة الخلايا الجنسية والتلاعب فيها.

2- العلاج الجيني للخلايا الجسمية

يستهدف العلاج الجيني في الوقت الحاضر المواد الجينية في الأنسجة الجسمية (العضلات، والرئة، والدماغ، والعظام، والكلية، والقلب، وغيرها)، لذا فعند شفاء مريض مصاب بمرض وراثي، فإن المرض سينتقل إلى أطفاله عبر خلاياه التكاثرية، ولا يعني ذلك أن العلاج الجيني خال من المخاطر، فرغم كل شيء، فدخول الناقل إلى جسم الإنسان سيسبب رد فعل قوي ضده، لهذا يشترط أن يكون فترة البقاء على قيد الحياة للمرضى الذين يتلقون العلاج الجيني لا تزيد عن ستة أشهر فقط.

بصورة عامة، ففي الإمكان علاج جميع الأمراض بواسطة العلاج الجيني، منها:

1. أمراض وراثية مثل:
   - الهيموفيليا Hemophilia
   - الثالاسيميا Thalesemia
   - أمراض بسبب الأيض Metabolic Diseases
   - أمراض لايسوسومية Lysosmal Storage Disorders
   - مرض السكر/ نوع 1 Hemophilia
   - تليف البنكرياس الحوصلي Cystic fibrosis
   - حل عصبي Muscular dystrophy
2. أنواع الأمراض محفزة جينياً، لكنها تعتمد على عوامل خارجية كثيرة مثل:

- السرطان (بأنواعه) Cancer (all types)
- فشل الأوعية القلبية Cardivascular Failures
- اضمحلال الأعصاب Neurodegenerative Disorders
- مثل الزهماير وباركنسون Alzheimer Parkinson

3. أمراض غير وراثية مثل:

- كسور وجروح وحروق Traumatic Injuries
- احتقان دموي Ischemia
- التهابات Infections

أنواع النواقل

1- النواقل الفيزياوية

وهي محدودة الاستعمال، وتقتصر على نقل الجين إلى الخلايا السطحية، كما تستخدم في حالة نقل الجين إلى أنسجة مصابة مزروعة خارج الجسم الحي، وبعد معاملتها بالجين، يتم إعادتها إلى الجسم الحي، كما يتم استخدامها في حالة عدم الاحتياج إلى قيام الجين بالتعبير عن نفسه بكمية كبيرة.

يتم وضع الجين أو الجزء المراد نقله في إبر دقيقة مجهرية ويتم حقنه داخل الخلية (الخلية الهدف كما تسمى) مباشرة Direct Intra Tissue injection، وقد يتم النقل عن طريق وضعه داخل (رصاصة مجهرية خاصة)، وإطلاقه Biolistic Bombardment بواسطة المسدس الجيني Gene Gun، أو نقل هذه الرصاصة (الرصاصة) خلال ضغط ديناميكي معين إلى داخل الخلية Hydrodynamic Pressure، أو من خلال تغليف حبيبات صلبة (من الذهب عادة)، بالجين، وإرسالها بأقصى سرعة من خلال نوع خاص من المجال الكهربائي Electric Field Mediated Transfer إلى (خلايا الهدف)، وأحدث وسائل النقل الفيزياوي هو اختراع طائرة هليكوبتر مجهرية MicroHelio تقوم بنقل الجين داخلها إلى الخلية المطلوبة، وتستمد هذه الخلية طاقتها من وجود جزيئات من ATP فيها.

2. النواقل الكيميوحياتية

يتم استخدام النواقل التي تقوم بتكوين معقدات مع البروتينات، ويتم دخلول هذه المعقدات إلى الخلايا عن طريق عملية (الإدخال الخلوي endocytosis) ولكن أهم ميزة في هذه النواقل استهدافها لخلايا معينة، ومن أمثلة هذه النواقل:

- Ligand - decorated Polylysine
- Transferinfection.

3. النواقل البيولوجية

يتم استخدام نواقل فيروسية مهندسة وراثياً بحيث يتم تغيير خواصها لتستطيع نقل الجينات المعلمة marker genes أو الجينات العلاجية Therapeutic genes، ويتم جعل الفيروسات غير قادرة على التكاثر إلا في خلايا خاصة فقط، لذا فهي تستطيع نقل الجينات الغريبة بكفاءة عالية، فعلى سبيل المثال، يتم نمو ناقلات الأيدز HIV داخل خلايا مهندسة وراثياً بصورة خاصة تسمى (خلايا الحقائب Package Cells)، ولن تستطيع هذه الناقلات التكاثر في أي نوع آخر من الخلايا، وتسمح بعض هذه الفيروسات بتفاعل الجينات (أو أجزائها) مع جينوم المضيف سامحة بتحول متكامل دائمي، وهناك بعض المشاكل المرتبطة باستعمال هذه الفيروسات، منها:

- تتميز بعض النواقل بوجود جزيئات سامة داخلها مثل بروتين (كاسبد Caspid) مما يعوق دون استخدامهم لعلاج الأمراض البسيطة.

- لا تستطيع بعض النواقل نقل جينات طويلة السلسلة لكبر حجمها مما يؤدي إلى محدودية كبيرة في شفاء بعض الأمراض، إذ يكون الجين المطلوب أكبر من المساحة المتوفرة في الناقل، وربما كانت (الفيروسات الصناعية Virosmes) الحل الأمثل لهذه المشكلة.

4. النواقل الكيمياوية

سهلة الاستعمال للغاية ولكن كفاءتها أقل 100 - 1000 مرة من النواقل البيولوجية، ويكون الناقل (دن أ) نقي (مثل البلازميد) ليتحد مع الجين مكوناً معقداً ينتقل إلى داخل النواة، ولكن هناك عدد قليل من الخلايا فقط (1%) يستطيع الإحتفاظ بهذا المعقد إلى الأبد، أو استخدام

معقد يتركب ذاتياً من الدنا والشحوم (مثل Liposmes) التي تعاني من مشاكل أهمها صعوبة انتقال الجينات بداخلها إلى داخل أنوية الخلايا، وصعوبة تحديد الخلايا المراد الدخول إليها، لكن تم أخيراً انتاج جزيئات مختلطة بيولوجية - كيمياوية هي (الفيروسات الصناعية) التي تستخدم في نظام in - vivo لأنه في الإمكان هندستها وتصميمها لاختراق ودخول أي خلية.

تم حديثاً تطوير تصنيع (الكروموسوم الصناعي البشري Human Artificial Chromosome) كناقل لسلاسل (د ن أ) الكبيرة، ولكن الوقت لا يزال مبكراً لدراسة مدى فعاليته.

الميتوكندريا كناقل

تحوي الميتوكندريا جينومها الخاص، لهذا ففي الإمكان استخدامها كناقل للجينات، علماً أن استخدامها محدد كثيراً، لأن أي طفرة وراثية غير مقصودة تصيب جينومها ستؤدي إلى نتائج خطيرة.

هناك ثلاثة وسائل لاستعمال العلاج الجيني:

1. العلاج الجيني القامع للورم Tumor Suppressive Genetic Therapy
2. العلاج الجيني الإنتحاري Suicidial Genetic Thearpy
3. العلاج الجيني المعدل للمناعة Immuno modulatory Genetic Therapy

1. العلاج الجيني القابع للورم

يهدف هذا العلاج إلى قتل الخلية، أو إجراء تغيرات في نموها أو تصرفها أو في أسلوب إجتياحها للخلايا المجاورة أو في قابلية انتقالها.

يتم التركيز في هذا النوع من العلاج على الجين P53 الذي وجد أن إزالته من الخلية السرطانية سيوقف نموها غير الطبيعي، لذا فهو هدف أساس لمعظم التجارب السريرية الأولية التي تبشر بالنجاح.

محددات العلاج ومثبطاته

- العدد المحدود من الجينات المحفزة للأورام السرطانية.

- صعوبة وضع جين طبيعي داخل عدد كاف من الخلايا السرطانية لإيقاف نموها وبدء العلاج.

- موت الكثير من الخلايا السرطانية عند بدء تلقي العلاج لسبب غير مفهوم (قد يكون مرور نوع من الأوامر بين خلية وأخرى، أو ردود فعل مناعية، أو أفعال خلوية غير واضحة).

مطورات العلاج

- بدء دمج طريقة استبدال P53 بالعلاج الإشعاعي أو الكيمياوي.

- استخدام اللايبوسومات Liposomes في نقل الجين P53.

- القيام بجعل أنواع خلاصة من الفيروسات المحورة مثل فيروسات من نوع adenoviruses التي لا تتكاثر إلا في خلايا يوجد فيها الجين P53 مما سيؤدي إلى موت الخلايا السرطانية فقط المحتوية على هذا الجين.

2. العلاج الجيني الانتحاري

يتم إدخال جين إلى داخل الخلية السرطانية يقوم بتغيير جزء من مكوناتها غير السامة إلى مكونات سامة، وأهم ما يحدد هذا النوع من العلاج وجود عدد محدود من الجينات التي لا تتصرف دائماً بالطريقة نفسها (لأسباب مجهولة) مما يؤدي إلى صعوبة العملية العلاجية وقلة نسب النجاح فيها، ويتم حالياً استخدام (الإشعاع) مع هذه الجينات مما سيرفع نسب النجاح والكفاءة.

3. العلاج الجيني المعدل للمناعة

يتم تحفيز رد الفعل المناعي ضد الأورام الثانوية المتنقلة في هذا النوع من العلاج، وتعتمد استراتيجيته على حقن جلد المريض بمجموعة من الخلايا السرطانية المشعشعة مما سيؤدي إلى تحفيز الجهاز المناعي للمريض ضد الأورام السرطانية.

محددات العلاج ومثبطاته

- وجود عدد محدود من الانتيجينات المحددة ضد الورم والتي تعمل كأهداف محددة.

- النشاط المضاد للورم السرطاني ضعيف جداً، لذا ينجح هذا العلاج ضد أورام سرطانية خفيفة

- التكاليف المالية عالية جداً، وكفاءة العلاج منخفضة حالياً.

مطورت البحث

- حقن الخلايا السرطانية المشعشعة مباشرة إلى داخل الورم.
- دمج العلاج الانتحاري مع هذا النوع من العلاج.
- استخدام مواد تحفز الجهاز المناعي للجسم مع الخلايا المشعشعة.

مدى فعالية العلاج الجيني

تقدم العلاج الجيني بخطوات كبيرة خلال السنوات الخمس الماضية، وزادت كفاءة التقنيات المستخدمة والنواقل بصورة مستمرة، كما تم إنهاء معظم التجارب الأولية على الحيوان، وإجراء الكثير من التجاريب السريرية ذات العدد المحدد من المرضى (المرحلة الأولى) لتقييم مدى سمية العلاج، ومنذ عام 2000، وبدأ العلاج الجيني في مرحلته الثانية من خلال زيادة عدد التجارب السريرية إلى حد 100 مريض، مع زيادة جرعة العقار، ويأمل العلماء أن يصل العلاج الجيني إلى مرحلته الثالثة السريرية (المرحلة التجارية) في عام 2010م لعدد محدود من الأمراض، مما يعني أن الكثير من الأمراض قد يتأخر علاجها لمدة طويلة من الزمن، ومقارنة مع غيره، فقد استطاع العلاج الجيني قطع شوط كبير في مدة قصيرة من الزمن، لكنه لا يزال يعاني من مشاكل معينة منها:

- اختلاف تأثيره من شخص لآخر، فمثلاً تقبلت خلايا (أشانتي) أول مريضة العلاج الجيني، بينما رفضت خلايا 11 طفل بعدها العلاج.
- تكاليفه باهظة الثمن، قد تصل مئات الألوف من الدولارات.
- تحتاج الخلايا فترة ما بين 3 - 5 سنوات لاستقبال الجين الجديد.
- النتائج الجانبية السمية خطيرة في كثير من الأحيان.

ورغم ذلك، يبقى العلاج الجيني الأمل للمستقبل البعيد، لا سيما بعد نهاية القسم الأول من (مشروع الجينوم البشري Human Genome Project) والإعلان عن (المسودة الأولى للخريطة الجينية للإنسان) في حزيران 2000م، مما سيسهل تحديد مواقع الكثير من الجينات التي لم يتم تحديد مواقعها بعد والمسؤولة عن عدد من الأمراض الوراثية.

العلاج البديل

عرف العلماء أسباباً كثيرة للطفرات الوراثية، منها التعرض للإشعاعات، والمبيدات، والمواد الكيمياوية، والتبغ، والكحول، ثم أضيفت التغذية السيئة إلى هذه الأسباب، كما وجد العلماء أن التغذية الصحيحة والراحة النفسية سببان مهمان لإيقاف الأمراض، لذا نشأ ما يسمى العلاج البديل Alternative Therapy كوسيلة لإيقاف الأمراض السرطانية، خاصة والأمراض الأخرى بصورة عامة، لذا نشر المعهد الأمريكي لبحوث السرطان:

American Instirute For Cancer Research World Cancer Research Fund

القائمة التالية التي تمثل الوجبة الأساسية الصحية المفترض تناولها للبقاء بعيداً عن الأمراض:

- لحم الطيور/ الأسماك.
- البقول/ الدرنات/ الحبوب.
- الدهون النباتية المشبعة.
- السكر.
- الملح (6 غرامات يومياً).
- عدم الجلوس على كرسي أو فراش لمدة 4 ساعات يومياً.
- الرياضة لنصف ساعة يومياً.
- تجنب قلي أو شيٍّ الطعام.
- تجنب الدهون الحيوانية، والإكثار من الأغذية النباتية.

تحوي النباتات على عوامل طبيعية منظمة للهرمونات في كلا الجنسين، بينما يعمل الدهن الحيواني على تحرير الهرمونات المخزونة في جسم الإنسان في كلا الجنسين، مما يؤدي إلى اختلال هرموني، وهناك الكثير من البحوث في إيطاليا وإسبانيا التي أثبتت بصورة إحصائية أن تناول اللحم الأبيض يقي من الكثير من الأمراض، كما تم اكتشاف أن نسبة كبيرة من النساء والرجال في الصين لا يصابون بسرطان الجهاز البولي والتناسلي (سرطان المثانة/

البروستات/ الثدي/ الرحم/ المهبل) لتناولهم كميات كبيرة من فول الصويا ومركباته، ووجد أن المادة الأساسية هي:

Flavonoids / Iso flavonoids

التي تم استخلاصها من فول الصويا/ أوراق الشاي/ التفاح/ الخضراوات، وتجري التجارب عليها في أنحاء متفرقة من العالم.

المراجع

العربية

- تاج الدين ، د. سعد الدين و د. عبد النبي هادي العيسى، بايولوجيا الخلية، مطابع جامعة الموصل (1989).
- راندل، جوديث ، الوراثة، ترجمة : د. حسين فهمي فراج، دار المعارف (1968).
- رحيمو، د. زهير إبراهيم والسيد نجم شليمون كوركيس، علم الحيوان العام، مطابع جامعة الموصل (1989).
- الركابي، سجال عبد الوهاب، بيولوجية الخلية، مطابع جامعة الموصل (1986).
- سميسم، أحمد عبد الرؤوف، المايتوكندريا، دار الأندلس للنشر (تحت الطبع).
- الصالح، عباس احمى و د. عبد علي الجسماني و د. صادق داود الخفاجي و د. ضياء الدين أبو الحب، مطابع جامعة الموصل (1982).
- الصوفي، عبد المجيد رشيد، اختبار كاي2، دار النضال، بيروت (1985).
- العذاري، د. عدنان حسن محمد، أساسيات في الوراثة، مطابع جامعة الموصل (1987).
- عماش، هدى صالح مهدي، الهندسة الوراثية، دار الحرية للطباعة (1988).
- فيلد، ماري و ج . فالنتين ديردن و ف. برسي سميث، التصوير السينمائي في عالم الأحياء، ترجمة : د. عبد العزيز محمود حسني، مطبعة جامعة القاهرة (1969).
- قاسم، د. محمود الحاج والسيد عباس أحمد صالح و د. محمد عبد القادر إبراهيم ، علم الوراثة، مطابع جامعة الموصل (1982).
- الكناني، د. فيصل رشيد ناصر، زراعة الأنسجة والخلايا النباتية، مطابع جامعة الموصل (1987).

- كوداينوف، اورسولا، علم الوراثة، ترجمة : د. عدنان حسين محمد العذاري، مطابع جامعة الموصل (1988).
- ليبستز ، سيمور، الاحتمالات، ترجمة: د. سامح داود، دار ماكجروهيل للنشر (1980).

- المختار، د. كواكب عبد القادر و د. أمل علي الخطيب و د. محمد أمين عبد الكريم، علم الأجنة، مطابع جامعة الموصل (1981).

- المختار، د. كواكب عبد القادر و د. سهيلة محمود العلاف و د. عدنان عبد الأمير العطار، التحضيرات المجهرية، مطابع وزارة التعليم العالي والبحث العلمي (1982).

- مراد، عبد الخالق، الوراثة، أساسيات ومبادئ، دار المطبوعات الجديدة (1988).

- مراد، د. مراد بابا، علم الابتدائيات، مطبعة جامعة بغداد (1986).

- مراد، د. مراد بابا، اللافقريات، مطبعة جامعة بغداد (1988).

- المظفر، د. سامي عبد المهدي، الكيمياء الفيزيائية الحياتية، مطبعة الأديب (1984).

- هيرسكوفيتش ، أورين هـ،، أسس علم الوراثة، ترجمة : د. عاصم محمود حسين و د. جبرائيل برصوم عزيز، مطابع جامعة الموصل (1983).

- هيوار، ايفيلين، علم الأنسجة لطلبة الطب البشري، ترجمة : د. عبد الفتاح محمد طبرة، مطابع جامعة الموصل (1977).

- ويلسون ، ج. ب و جون ج. مورسيون، علم الخلية، ترجمة : د. جبرائيل برصوم عزيز والسيد طلال فتحي العزاوي، مطابع جامعة الموصل (1978).

References (Books)

- Aercronie, M. Hickman, C.J. and Johnson, M. L., A Dictionary of Biolgy, Penguin Reference Books, London (1986).

- Adams, R.L.P., Burdon, R.H. Campbell, A.M., Leader, D.P. and Smellie, R.M.S., The Biochemistry of the Nucleic Acids, Chapman & Hall, New York, London (1981).

- Alberts, B., Molecular Biology of the cell, Garland Pub. Co., New York (1983).

- Allison, A.C., Lysosomes, Oxford Biology Readers, Oxford University Press (1981).

- Barker, G.R., Understanding the chemistry of the cell, Studies in Biology Series, Edward Arnold Pub. Ltd. (1981).

- Berry, R. J., Neo-Darwinism, Studies in Biology Series, Edward Arnold Pub. Ltd. (1980).

- Bradbury, E.M., Maclear, N and Matthews, H.R., DNA, Chromatin and Chromosomes, Blackwell Scientific Pub. Ltd. (1983) .

- Brown, R.M., and Willison, J.H.M., International Cell Biology (I-VI), The Rockerfell University Press (1980).

- Burdon, R.H., RNA Biosynthesis, Outlinge Studies in Biology, Chapman & hall Ltd. (1979).

- Busch, H., The Cell nucleus (I-III), Academic Press, New York (1979).

- Clark, B.F.C., The Genetic Code, Studies in Biology Series, Edward Arnold Ltd. (1977).

- Clark, C.A., Human Genetics and Medicine, Studies in Biology Series, Edward Arnold Ltd. (1981).

- Clover, D. M., Gene Cloning, Chapman & Hall, New York, London (1988).

- Dawes, E.A., Quantitative Problems in Biochemistry, Williams & Wilkins Co. (1976).

- Day, M. J., Plasmids, Studies in Biology Series Edward Arnold Pub. Ltd. (1982).

- Dean, R.T., Lysosomes, Studies in Biology Series, Edward Arnold Pub. Ltd. (1980).

- Emery, A.E.H. An Introduction to recombinant DNA, John Wiley & sons, New York (1984).

- Glover, D.M., Gene Cloning. Chapman & Hall, New York, London (1984)

- Esau, K., Plant Anatomy, Wiley Inter. Co. (1964).

- Grimstone, A.V., The Electron Microscope in Biology, Studies in Biology Series, Edward Arnold Pub. Ltd. (1981).

- Harrison, R. & Lunt, G.G., Biological Membrances. Blackie & Sons, London (1980).

- Hickman, C.P., Roberts, L.S. and Hickman, F.M., Zoology, Times Mirror/ Mosby College Pub. Ltd. (1984).

- Hoffbrand, A. V. and Lewis, S.M., Postgraduate Haematoloty, W. Heineman Medical Books Ltd., London (1988).

- Jackson, R.M. and Raw , F., Life in the soil, Studies in Biology Series, Edward Arnold Pub. Ltd. (1979).

- Johnson, W. H. Delanney, L.E., Williams, E.C., and Cole, T.A., Principles in Zoology, Holt, Rinehart and Winston Inc. (1989).

- Kemp. R., Cell Divison & Heredity, Studies in Biology Series, Edward Arnold Pub. Ltd. (1982).

- Klug. W.S. and Cumnings, M.R. , Concepts of Genetics, Scott, Foresman & Co. , London (1983).

- Lehniger, A.L., The Mitochondria, W.A. Benjamin Inc., New York (1964).

-Fuller, H. J., Carothers, Z.B., Payne, W.W. and Balbach, M.K., the plant World, Holt Co., (1972).

- Lehninger, A.L., Principles of Biochemistry, Worth Pub. Inc. New York (1986).

- Lehninger, A.L., Bioenergetics, W.A. Benjamin Inc. (1990)

- Macleanm, N., Heemoglobin, Studies in Biology Series, Edward Arnold Pub. Ltd. (1988).

- Oliver, S.G. and Ward, J.M., A Dictionary of Genetic Engineering, Cambridge University Press (1987).

- Rosenfield, I., Ziff, E. and Van loon, B., DNA, Writers & readers, New York (1987).

- Sheeler, P. and Bianchi, D.E., Cell and Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc., New York (1987).

- Smith, A.E., Protein Biosynthesis, Outline Studies in Biology, Chapman & Hall, London (1979).
- Smith, E. L., Hill, R.L., Lehman, I.R., Lefkowitz, R.J., Handler, P. and White, A., Principles of Biochemistry, McGraw Hill co. (1982).
- Smith - Keary, P.F., Genetic Structure and Function, The Macmillan Press Ltd. (1985).
- Stansfield, W.D., Gentics, Schaun's Outline Series in Science, McGraw-Hill Co. (1987).
- Stryer, L., Biochemistry, Freeman & Co. New York (1986).
- Watson, J.D., Molecular Biology of the gene, W.A. Benjamin Inc. (1977).
- Williams, B..L. & Wilson, K., Principles & Techniques of pratical Biochemistry, Edward Arnold Pub. Ltd. (1985).
- Willmer, E.N., Cytology & Evolution, Academic Press, New York, London, (1986).
- Wynn, C.H., The Structure & Function of Enzymes, Studies in Biology Series, Edward Arnold Pub. Ltd. (1983).